

T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği  
Klinik Şefi: Dr.Sami HATIPOĐLU

**Bölgemiz Sosyoekonomik Düzeyi Farklı İki İlköğretim  
Okulundaki Hepatit A ve Hepatit B Seroprevalansı**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Bahar SALİHOĞLU**

İstanbul-2004

## ÖNSÖZ

Hastanemiz Başhekimi Sn. Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hekimliğin, tıp sanatını uygulamak olduğu öğreten, çok değerli hocam Dr. Sami Hatipoğlu'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bana emeği geçen Sn. Doç. Dr. Gülnur Tokuç'a, Sn. Doç. Dr. Ayça Vitrinel'e, beni hep yüreklendiren hocam Sn. Prof. Dr. Erşan Aygün'e teşekkürlerimi sunarım. Rotasyonlarım sırasında çalışma şansı yakaladığım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Sn. Prof. Dr. Kadir Savan'a, Doç. Dr. Can Tüfekçi'ye, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Bölüm Şefi Sn. Dr. Nezaket Eren'e, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Klinik Şef Yardımcısı Dr. Teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca dostça bir çalışma ortamını paylaştığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm Dr. Reyhan Yıldırım'a, Dr. Leyla Yolar'a, Dr. Esra Şevketoğlu'na, Dr. Mustafa Şahin'e, Dr. Gülcihan Kerimoğlu'na, Dr. Şemsa Göğücü'ye, sevgili dostum Dr. Mehmet B. Barutçugil'e, tüm çocuk kliniği uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri sevgi ve sıcaklıklarını her zaman yanımda hissettiğim, bana ait tüm güzel şeyleri borçlu olduğum, hekim ve insan olarak örnek aldığım babam Op. Dr. İsmet Salihoğlu'na, anneme ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahar Salihoğlu



## İÇİNDEKİLER

	<b>SAYFA</b>
<b>GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>4</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
<b>GEREÇ ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>39</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>46</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>54</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>
<b>EK-1.....</b>	<b>58</b>

## GİRİŞ ve AMAÇ

Hipokrat döneminden beri bilinen viral hepatitler önemini günümüze kadar korumuşlardır.

Viral hepatitler ülkemiz için yaygınlığı nedeniyle bir sağlık sorunu niteliğindedir.

Ülkemizde 04.06.1998 tarihinde, 6856 sayılı genelge ile 0 yaş ve tüm risk gruplarına ücretsiz

Hepatit B aşısı uygulanmasına geçilmiştir.(1)

Hepatit A aşısının rutin olarak uygulanıp uygulanmayacağına karar verebilmek için, hepatit A seroprevalansının ve yaş gruplarına dağılımının bilinmesi gerekmektedir. Rutin aşı uygulaması dünyanın birçok ülkesinde tartışılmaktadır. Aşılamada yarar, zarar hesabının tam ve doğru yapılabilmesi için epidemiyolojik çalışmalara ihtiyacımız vardır

Aşı ile önlenebilir hastalıklar olan hepatit A ve hepatit B'nin , sosyoekonomik düzeye bağlı olarak değişen seroprevalansını aynı yaş, farklı gelir seviyesindeki topluluklar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 1. GENEL BİLGİLER

Tıp tarihinde ilk kez Hippocrates'ın bazı makalelerinde viral hepatite bağlı olduğu sanılan bulaşıcı sarılığı tarif ettiği görülür. Mc Donald 1908'de bulaşıcı sarılığın bakterilerden daha küçük ajanlar tarafından oluşturulduğuna dikkat çekmiş ve bu ajanın virüs olduğunu ileri sürmüştür.(2)

Sarılık ve hepatit çok eski yüzyıllardan beri kullanılan terimler olmasına karşın, hepatitin birden fazla şeklinin olduğu ancak Krugman'ın 1960'larda Willowbrook'da yaptığı çalışmalarla anlaşılmıştır.(3)

Sarılık salgınları özellikle 19. ve 20. yüzyılda savaşlar sırasında görülmüştür. İkinci Dünya Savaşı boyunca Amerikan, İngiliz, Fransız askerleri etkilenmişlerdir. Bu salgınların çoğunun hepatit A'ya bağlı olmasına karşın, kan içeren ürünlerin kullanımının yaygın olduğu yerlerde hepatit B'nin epidemik tarzda yayılma olasılığı vardır.(4)

Hepatit virüsleri içerisinde ilk tanımlanan virüsler hepatit A ve hepatit B virüsleridir. Bu etkenlerin dışında bulunan ve hepatit oluşturan virüslere başlangıçta etkeni bilinmediği için, non A ve non B hepatit virüsleri denilmiştir. Daha sonra non A ve non B hepatit etkeni olarak Hepatit C ve Hepatit E virüsleri kesin olarak belirlenmiştir. Bunun yanında Hepatit F ve G virüslerinin varlığı da belirlenmiş olup, bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir.(5)

Hepatit viral, bakteriyel, spiroketal, mikotik, toksik, metabolik, ilaçlar, immünolojik ve hipoksik nedenlere bağlı oluşmaktadır. Etiyolojik faktörleri içinde viral hepatitler başta gelmektedir. Epstein-Barr, Echo, Coxsackie A ve B, Herpes, Kabakulak, Suçiçeği, Kızamık, Kızamıkçık, Sitomegalovirus, Adenovirus ve Rotavirus infeksiyonlarında hepatitin

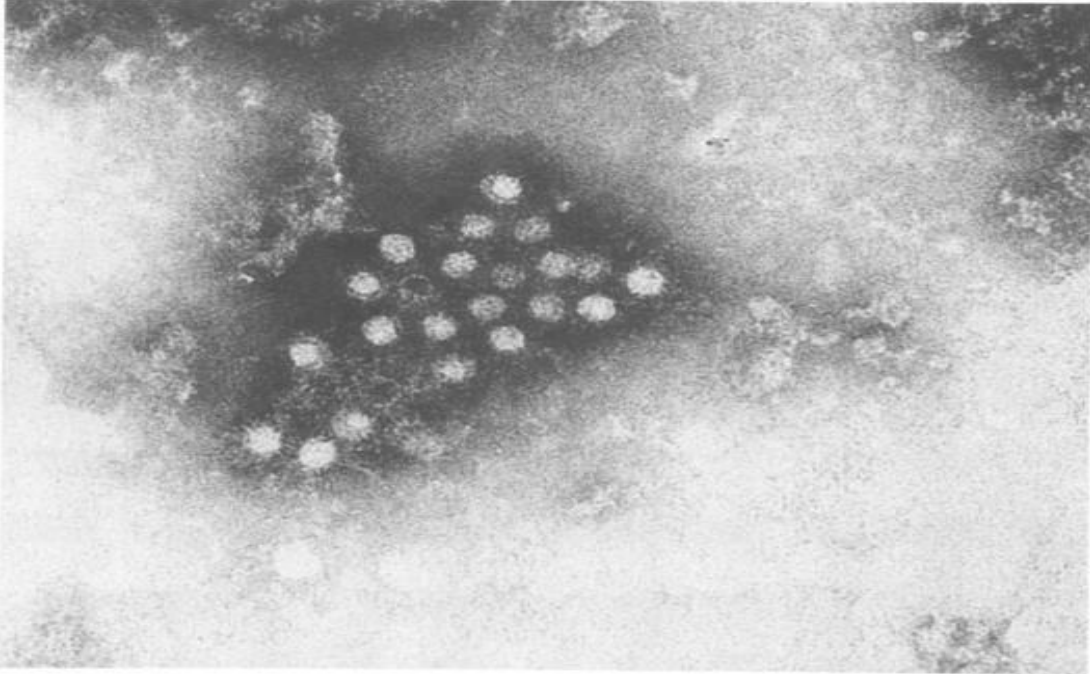
olabileceđi bildirilmiřse de, viral hepatit denilince A, B, C, D, E, F, G ile bulaşan hepatitler akla gelmektedir (6).

Bunlardan hepatit A ve E kontamine su ve yiyeceklerden bulaşır ve sık sık epidemilere neden olur. Hepatit B,C ve G kontamine kan ve kan ürünleri ile bulaşır ve akut hepatite neden olabileceği gibi, kronik hepatitle de devam edip, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ciddi hastalıklara yol açabilir.(7)

Yeni hepatit ajanlarından, TT virus ve SEN-V infeksiyonları, kan transfuzyonları sonrasında görülür. Post-transfuzyon hepatitlerde izole edilmişlerdir. Kronik karaciğer hastalıkları, siroz ve kronik kriptojenik hepatitteki rolleri henüz bilinmemektedir.(8)

## 2.1. HEPATİT A

Hepatit A virüsü, Picorna virüslerinin tipik özelliklerini taşıyan ve bu familyanın Heparnavirus genusuna ait bir etkidir.(9) Diğer enterovirüslere olan benzerliği nedeniyle bir dönem enterovirüs 72 olarak adlandırılmıştır. İlk defa 1973 yılında enfekte insan gaita örneklerinde immunelektron mikroskop ile gösterilmiştir. 27 nm'lik , zarfsız ve tek serotip olan hepatit A virüsünün genomik materyali tek sarmal, pozitif RNA'dır.(10) Yapısal proteinler farklı şekil ve ağırlıklara (27-42 dalton arasında) sahiptir. Bunlar birbirleri ile bağ yaptıklarında, hepatit A virüsüne ayırıcı özelliği olan ikosahedral görünümü verirler.



**Resim 1: Karaciğer preparatında Hepatit A partikülleri  
(orjinal büyütme, x 187 000 )**

## 2.2. Antijenik yapı:

HAV konservatif bir virüs olup, antijeni olarak bir serotipinin bulunmasına karşılık, dizilimde küçük sapmalar gösteren dördü ( I,II,III,VII ) insanlarda enfeksiyon oluşturabilen yedi genotipi vardır. HAV izolatlarının birbirinden genomik farklılığı genellikle % 20'den daha azdır ve bu nedenle antijenik farklılık gösteren hepatit A virüsü yoktur.

### 2.3. Fiziksel ve Kimyasal Etkenlere Direnç:

Hepatit A virüsünü diğer Pikorna virüslerden ayıran en önemli özelliği yüksek ısıya ve klora olan dayanıklılığıdır. HAV 60 °C'de bir saat dayanıklı iken, daha yüksek ısıda, normal fizyolojik ortamlarda hızla özelliklerini yitirmektedir. Ayrıca pH 3-10 arasında virüsün özelliklerinde değişiklik olmamaktadır. Yüksek oranda asidik pH'da (pH:3) dört saatten daha uzun dayanıklıdır. Yani sindirimi takiben mide asitlerinden etkilenmez. (2)

### 2.4. Üreme Özellikleri:

Klasik olarak HAV insanlara özgül bir etkindir ve insan enfeksiyonlarında virüs kaynağı insandır. Ancak bu virüs, insanlar dışında şempanzeler, sinomolgus ve aortus türü maymunlardan hem izole edilmiştir.

Hepatit A virüsü 1979 yılından beri hücre kültürlerinde üretilebilmektedir.(9) Polio ve rhinovirüslerden farklı olarak HAV'ın izolasyonu ve kültürü daha fazla zaman istemektedir.(2)

Günümüzde HAV'ı üretmek için, primer insan fibroblast hücreleri, MRC-5 (sürekli insan diploid hücreleri, Afrika yeşil maymun böbrek hücreleri (B-SC-1, Vero, BGMK) ve sinomolgus maymunlarının böbrek kortekslerinden hazırlanan hücre kültürleri kullanılır. HAV hücre kültürlerinde yavaş bir şekilde, intrasitoplazmik olarak çoğalır. (9)

### 2.5. Bulaşma Yolları:

Hepatit A virüsü yüksek oranda infeksiyözdür. Vucuda iki şekilde girebilir:

1. En sık bulaşma yolu **fekal-oral** yoldur
2. Çok nadir tesbit edilen **parenteral** yol



Virüs içeren fekal madde, su kaynaklarını kontamine edebilir, bu durum özellikle alt yapı hizmetlerinin yetersiz olduğu yerlerde görülür. Sadece kontamine su ile değil, kontamine su ile yıkanmış veya hazırlanmış salatalar, meyvalar ve pişirilmeden yenilen gıdalarla da bulaşabilir. Kötü hijyen şartlarında, enfekte bir kişi tarafından hazırlanmış besinler fekal kontaminasyon için risk taşırlar ve bu yolla hepatit A bulaştırabilirler. Dondurulmuş gıdalarda Hepatit A virüsünün fiziki şartlara olan dayanıklılığı nedeniyle, hastalığın bulaştırılmasında rol oynayabilir. Deniz ürünlerinin de hepatit A salgınlarında rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu canlılar, beslenirken, büyük miktarlarda su alırlar ve filtre ederek besin maddelerini tutarlar, bu sırada mikroorganizmaları da bünyelerine almış olurlar. Deniz tarağı, midye, istiridye virüsü inaktive edecek sürede ve ısıda pişirilmemişse, insanlara Hepatit A virüsü taşıyabilirler. Diğer balıkların da özellikle sindirim yolları ve solungaçları HAV için konak olabilir.

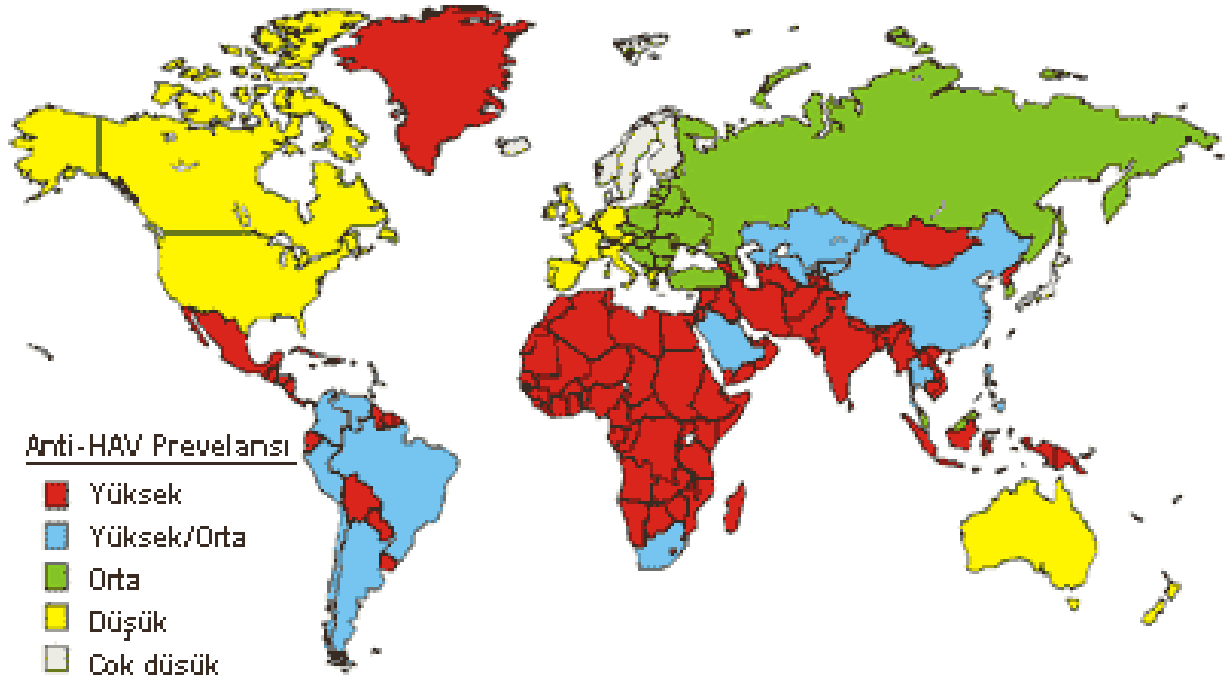
Yakın kişisel temas, HAV bulaşmasında , özellikle hijyen standartlarının düşük olduğu ortamlarda risk oluşturabilir. Hastaneler, yuvalar, kreşler, okullar ve sürekli bakım merkezleri hepatit A salgınlarının görülebildiği yerler arasındadır. Buralarda yaşayan kişiler ve çalışan personel birbiriyle yakın temas halindedir. Aile içi yakın temas da hepatit için yüksek risk oluşturur.

Cinsel temas, viremi döneminde ve HAV'ın gaita ile sekrete edildiği dönemlerde risk taşır.

Parenteral yol ; hepatit A prodromal dönemde (sarılığın başlamasından hemen önce) viremi oluşturduğu için bu dönemde kan verilirse, hastalığın bulaşmasına yol açar. Vireminin kısa sürmesi, kandaki virüs konsantrasyonunun düşük olması, hastalık taşıyıcılığını olmaması ve çoğul transfüzyon yapılanlarda anti-HAV'ın da alınması , kan ile geçişin düşük olmasının nedenleridir.(2) Bundan dolayı kan ürünlerinde özellikle aranmaz.(11) Ayrıca Hepatit A'nın kontamine enjektörlerin kullanımıyla bulaşması kesin olarak kanıtlanmamıştır. İntravenöz ilaç kullananlar arasındaki yüksek insidans, kötü hijyen koşullarına bağlanmaktadır.(2)

## 2.6. Epidemiyoloji:

Enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde, insanların çoğu ilk on yılda enfekte olur; gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyon daha ileri yıllarda ortaya çıkmaktadır.(12) ABD’de hepatit A, aşıyla önlenebilen hastalıklardan en sık bildirilenidir. (13) Ülkemizde hastanelere başvuran viral hepatit olgularının yaklaşık 2/3’ü hepatit A olarak tanımlanmaktadır. Türkiye orta endemisitenin olduğu ülkelerdendir.(13)



**Resim 2 : Dünyada Hepatit A Virüs Enfeksiyonu Dağılımı (CDC)**

## 2.7. Patogenez ve Patoloji:

Günümüzde her ne kadar HAV’ın ilk yerleştiği ve çoğaldığı bölge tam aydınlatılamamışsa da, Polio virüsünde olduğu gibi orofarinks veya tükürük bezlerinde erken dönemde primer bir çoğalmanın olduğundan kuşulanılmaktadır.(9) Mide asiditesine dayanıklı olduğu için replikasyonunu karaciğer ve bağırsaklarda gerçekleştirir.(2) Ancak virüsün karaciğere

ulaşabilmesi için mukozaya engelini aşması ve en azından kan yolu ile yayılması gerekmektedir. Başlamasından önce görülen kısa süreli viremi bu düşünceyi destekler. Diğer taraftan sarılık öncesi dönemde , klinik belirtilerin başlamasından 2 hafta öncesinden itibaren virüsün dışkıda saptanması bağırsaklardaki salgısal Ig A antikorların oluşumu, diğer Enterovirüslardaki gibi bağırsak replikasyonunu destekler.(9)

Fekal virüs atılımı HAV alındıktan sonraki 2-3 haftada artar ve klinik semptomlar ortaya çıkmaya başladığında en yüksek düzeye ulaşmış olur. Genellikle hepatit doruk noktasına geldiğinde, artık gaitada virüs bulunmaz. Viremi paterni fekal virüs atılım paterniyle paralellik gösterir, bu yakın ilişki viremi kaynağının karaciğer olduğunun işatiridir.

Çok nadiren daha uzun süreli olmak üzere, viremi genellikle üç hafta kadar devam eder, çok az miktarda enfektif özellik taşıyan viral partikül, klinik semptomlar tam oluştuktan ve nötralizan antikor tesbit edilmeye başladıktan bir hafta veya biraz daha uzun bir süre sonra serumda bulunabilir.

Hepatit semptomları genellikle HAV alındıktan dört hafta sonra gelişir, ancak bu süre 2 ile 7 hafta arasında değişebilir. Akut hepatosit zedelenmesi kimyasal olarak transaminaz seviyelerindeki yükselme ile gösterilir ve sonrasında serum bilirubin düzeyindeki artış bunu destekler.

Histopatolojik olarak Hepatit A hepatosellüler nekroz, sentrilobuler kolestaz ve periportal mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir, ancak bu bulguların hiçbiri hepatit A enfeksiyonu için tanısal değildir.

Hepatit A'da hepatosit nekrozu, hücreyel immun cevaba bağlanmaktadır. Hepatitin erken dönemlerinde "natural killer" NK hücreleri (spesifiteleri daha azdır), daha sonra da HLA class I antijenlerine spesifik-sınırlı CD8+ T lenfositler cevapta rol oynarlar. Hastalığın akut döneminde karaciğerde bulunan lenfositlerin çoğunluğu CD8+ T lenfositler iken, iyileşmeden sonra çoğunluğu CD4+ T lenfositler tarafında oluşturulur. Hepatit A'da humoral immunitenin

rolü daha çok koruyuculuk sağlamak şeklindedir. Hastalık sırasında dolaşımında viral antijen ile nötralizan antikor kompleksleri gösterilmektedir.

Akut hepatit A sırasında, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve TNF- $\gamma$  artışı diğer inflamatuvar hücrelerin karaciğere gelmesine neden olmaktadır. HAV interferonlara karşı hassastır ve interferon düzeylerindeki artış virüsün ortadan kaldırılmasında etkilidir.

Total serum immunglobulinleri spesifik olmayan bir şekilde hepatit A sırasında yükselir, ayrıca romatoid faktörde ( Ig G'ye karşı gelişen Ig M tipinde antikor) sıklıkla bu hastalarda pozitif bulunur. Ig M tipinde gelişen antikor cevabı, hastalığın tanısındaki en kullanışlı yöntemdir, çünkü hastalığın erken evrelerinden itibaren tesbit edilebilen Ig M pozitifliği yaklaşık 6 ay devam eder. Ig G ise büyük olasılıkla ömür boyu kalıcıdır ve kişilerin HAV'a karşı gelişen kalıcı immunitesinden sorumludur.

Ig A ile oluşan sekretuar immunité Hepatit A 'dan koruyucu değildir. Bu, aşılama ile kazanılan immunité için önemlidir. Hepatit A aşısı sadece aşılannmış olanların korunmasını sağlar.(2)

## 2.8. Klinik Belirtiler:

Klinik açıdan bakıldığında, etkeni ne olursa olsun, tipik viral hepatitin seyri dört klinik dönemde ele alınabilir.

1. İnkübasyon:Kuluçka süresi 15-45 gün (ortalama 25-30 gün) arasında değişmektedir.
2. Prodrom dönemi: Tipik olgularda sarılıktan önce iştahsızlık, halsizlik, hafif ateş, bulantı, kusma ve karın ağrıları, gastrointestinal sistem belirtileri ortaya çıkabilir.(9)Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda bu dönemde ishal görülür.(2) Bazı olgularda prodrom belirtileri üst solunum yolu infeksiyonu şeklindedir. Prodrom 3-10 gün (ortalama 1 hafta) sürer.
3. İkterik faz:Klinik olarak sarılığın ortaya çıkması için total bilirubin düzeyinin 2-4 mg/dl düzeyine yükselmesi gerekir. Sarılığın görülmesi ve sarılığın şiddeti hastanın yaşı ile ilgilidir. Çocuklarda üç yaşın altında %5, altı yaş civarında %10 sarılık gelişme olasılığına

karşın, 6-14 yaşta %40-50, bu oran erişkinlerde %75'e kadar yükselmektedir.(9,13) Sarılığın saptandığı günlerde, çay rengi idrar ile akolik gaita hastanın başlıca yakınmalarıdır ve ikterin ortaya çıkması ile ateş düşer. Sarılık döneminde hastanın yakınmalarına kaşıntı ve bazen karaciğer bölgesinde ağrı da eklenebilir. Klinik muayenede, paslı dil, karında biraz meteorizm ve özellikle karaciğerde palpasyonla ağrı, az veya çok büyüme vardır.(9)

4. İyileşme:İlk olarak klinik, sonra biyokimyasal ve son olarak da histopatolojik iyileşme gerçekleşir. Tipik bir viral hepatitte yaşa bağımlı olmak üzere klinik iyileşme 1-8 hafta , biyokimyasal düzelme 3-16 hafta ve histopatolojik bulguların normale dönüşü 6-18 hafta içinde olur. Hastanın tamamen iyileşmesi 6-12 ay sürebilir.

Tarama sırasında anti HAV Ig M pozitifliği saptandığı asemptomatik veya sadece transaminaz yüksekliği ve halsizlik , iştahsızlık gibi özgül olamayan semptomların eşlik ettiği subklinik şekillerde de geçirilebilir. Belirtili klinik sıklığı, yaşla artar. Beş yaş altı çocukların %90'ı asemptomatik, sarılıksız HAV enfeksiyonu geçirirlerken, erişkinde bu şekilde gidiş ancak %25-50'sinde görülür.Ayrıca akut hepatit A'da karaciğer enzimlerindeki artış, diğer hepatitlere göre daha yüksek (400-2000 IU/L) düzeylerde olabilir, ancak enzim düzeyleri ile prognoz arasında ilişki yoktur.(2)

HAV enfeksiyonu bazı vakalarda, atipik seyredebilir. Bunlar; kolestatik, yineleyen ve fulminan hepatit A olarak sıralabilir.

- Kolestatik Hepatit A: Bazı vakalarda sarılık, karaciğer enzimlerinin normale dönmeye başlamasına rağmen, beklenen süreden daha fazla (12 haftadan daha fazla ) sürebilir. Bu hastalarda kolestaza bağlı gelişen kaşıntıya ek olarak, ishal ve kilo kaybı olabilir. Kolestatik hepatit nedeni tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak kısa süreli steroidin tedavide etkili olması, otoimmüitenin fizyopatolojide

rol oynadığını düşündürmektedir. Bu dönemdeki hastaların infeksiyöz olmadıkları kabul edilmektedir.

- Yineleyen Hepatit A:Genellikle hepatit A geçiren kişilerde yaşam boyu koruyucu immünite oluşur. Bununla birlikte, vakaların %3-20'sinde , klinik semptom ve bulguların tekrar ortaya çıkması, karaciğer inflamasyonunun biyokimyasal bulgularının tekrar gelişmesiyle , akut ataktan 1-4 ay sonra ortaya çıkan yineleme olur. Vakaların çoğunluğu 20-40 yaş arasındadır. Yineleme sırasında fekal HAV atılımı olmaktadır. Yinelemenin şiddeti değişkendir, fakat ilk fazdan genellikle daha hafiftir.Bu vakalarda iyileşme tamdır ve genellikle 5 hafta içinde olur.
- Fulminan Hepatit A:Klinik olarak kanama diyatezleri, koma , karaciğerin sentez fonksiyon yetersizliğinin geliştiği tablodur. Sarılığın şiddetinin artması, karaciğer fonksiyonlarının hızla kötüleşmesi, ensefalopati ve koma ile karakterizedir. HAV, fulminan hepatitlerin %10-20'sinden sorumludur. Yirmi yaş altında ve elli yaş üstünde insidans yüksektir. Bu hastaların %50'sinde mortalite gerçekleşir.

Hepatit A kronikleşmez.(2)

## 2.9. Tanı:

Viral hepatitlerin tanısı genellikle klinik ve epidemiyolojik çalışmalara dayalıdır. ( 14)

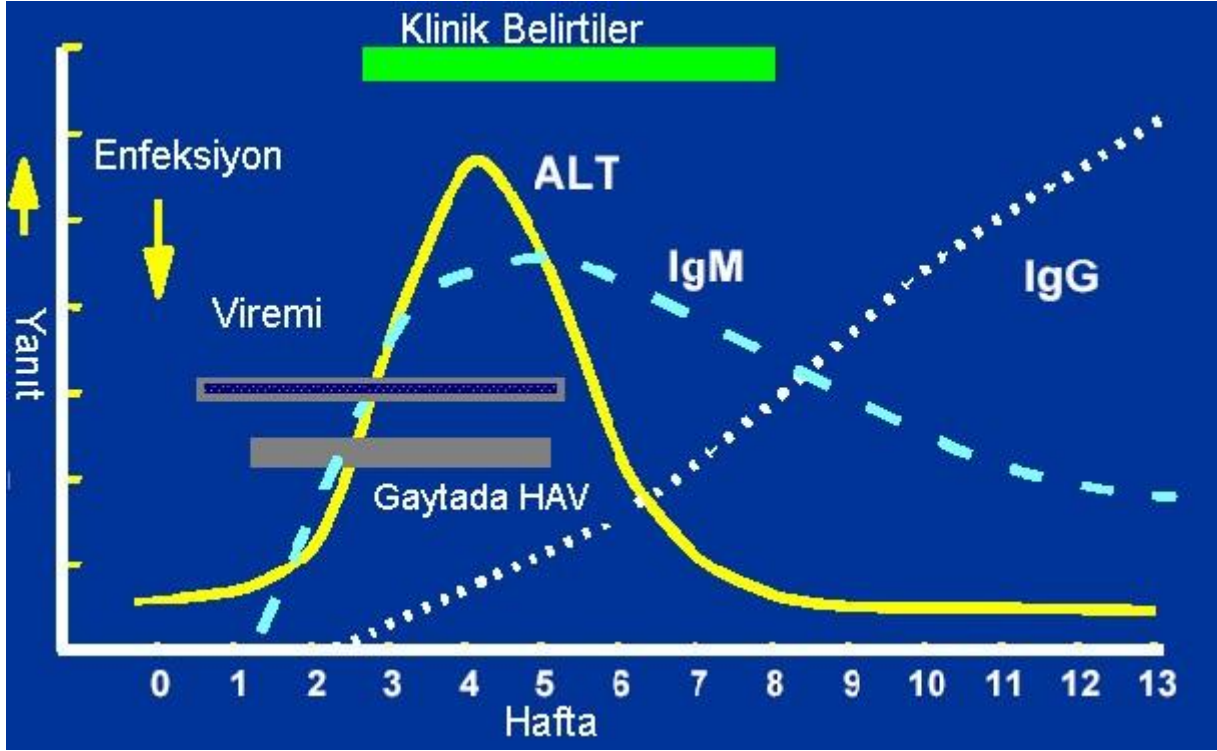
Kesin tanısı için anti-HAV Ig M pozitifliği yeterlidir.

Hastalarda serum bilirubinleri, transaminazlar ve alkalen fosfataz değerlerinde yükselmeler olur. ALT (Alanin Aminotransferaz) ve AST (Aspartat Aminotransferaz) yüksekliği hepatosellüler inflamasyonun ve akut viral hepatit sırasındaki karaciğer zedelenmesinin en erken göstergesidir, yükselmeleri bilirubinden öncedir.

Hepatositlerde AST % 80 oranında mitokondri, % 20 oranında sitozol içinde bulunmaktadır.

ALT ise sitozolde bulunur. Hepatit A ve diğer viral hepatitlerde, inflamasyon genellikle

plazma membranına yönelik olduğundan, sitozolde sınırlı kaldığından, ALT düzeyleri, AST düzeylerinden yüksek olmaktadır. AST/ALT oranı “de Ritis Oranı” birden küçüktür. Yetişkinlerde, bu oranın ters olduğu, alkolik hepatitle erken dönem ayrımı yapılması açısından değerlidir.



**Tablo 1 : HAV İnfeksiyonunun Viral ve Serolojik Göstergeleri**

Serum albumini komplike olmamış infeksiyonlarda genellikle normaldir, nadiren düşüklük gösterebilir. Yarı ömrü iki gün olan ve karaciğerde sentezlenen prealbumin, tanı ve prognoz için önem taşıyabilir.

Protrombin zamanında aşırı uzamalar sık görülmez, varlığı ciddi bir sentez defektini gösterir ve fulminan hepatit gelişiminin habercisi olabilir. Fulminan hepatitlerde Faktör V belirgin düşer. Fibrinojen düzeyinde azalma, kan şekeri düzensizlikleri, hipoglisemi görülebilir.

İdrarda bilirubin ve ürobilinojenüri tesbit edilir, ikterik dönemde idrar çay rengini alır. Bazı hastalarda mikroskopik hematüri ve minimal proteinüri saptanabilir.(2)

## 2.10. Tedavi:

HAV infeksiyonu için spesifik bir tedavi yoktur.(12) Enfeksiyon kendini sınırlayıcı karakterdedir. Destekleyici tedavi yeterlidir. Dengeli beslenme, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasını içerir. Yağlı besinlerin hastada bulantı, kusma yapması dışında, zararı yoktur. Bu nedenle çoğu araştırmacı, yeterli kalori ve sıvı alımı sağlayacak şekilde hastanın diyetini serbest bırakırlar. Yatak istirahati, karaciğer kan akımının dinlenmede en iyi olduğu prensibine dayanır. Ayakta karaciğer kan akımı % 40, egzersizde % 80-85 oranında azalır. (15)

Bugün için, HAV'a karşı etkili antiviral ajan klinik kullanımda bulunmamaktadır. Hastalıktan korunma önemlidir.

## 2.11. Korunma:

2.11.1. Genel Önlemler:HAV infeksiyonlarının önlenmesinde temel yöntemler, daha iyi sanitasyon ve kişisel hijyendir.

2.11.2. Okullar, Çocuk Bakımevleri ve Çalışma Koşulları:Bakımevlerinde yiyecek hazırlayan ya da bakım görevlisi olarak çalışan erişkinler ve bakımevine giden çocuklar, akut HAV infeksiyonu geçirirlerse, hastalık başlangıcından sonra bir hafta süreyle bakımeviden uzaklaştırılmalıdır.(12)

2.11.3. İmmunoglobulin (IG): Kas içi immunglobulin , temas öncesi profilaksi için uygulandığında 0.02 ml/kg (IM) IG 3 aydan kısa süre ile , 0.06 ml/kg IM IG 5 ay veya daha az süre koruyucudur.(16) HAV'a maruz kalınmasından sonraki hafta içinde uygulandığında, semptomatik infeksiyonu önlemede %85'in üzerinde etkilidir. (12)



2.11.4 Aşı:İlk olarak 1966 yılında Deinhardt ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda, HM 175 hepatit A virüsü suşunun MRC05 insan diploid hücrelerinde pasajlanması ve formaldehit ile inaktive edilmesi ile ilk hepatit A aşısı geliştirilmiştir.(2) Tüm hepatit A virüsü aşılarının iki yaş ve üzerinde kullanılması onaylanmıştır ve iki dozluk bir takvime göre pediatrik ve erişkin formülasyonları vardır.(12)

Ülkemizde şu an piyasada olan, üç tane hepatit A aşısı vardır.

Havrix, SmithKline Beecham Pharmaceuticals tarafından üretilmektedir.

Vaqta, Merck&Co tarafından üretilmektedir.

Avaxim, Aventis Pasteur tarafından üretilmektedir.

**Tablo 2 :İnaktif Hepatit A Aşıları İçin Önerilen Dozlar ve Uygulama Takvimleri (12,17)**

Yaş, yıl	Aşı	Antijen Dozu	Doz Başına Hacim (ml)	Doz Sayısı	Uygulama Takvimi
2-18	Havrix	720 ELU *	0.5	2	Başlangıçta ve 6-12 ay sonra
2-17	Vaqta	25 U ♣	0.5	2	Başlangıçta ve 6-18 ay sonra
2-15	Avaxim	160 antijen ünitesi	0.5	2	Başlangıçta ve 6 ay sonra
19 ve üzeri	Havrix	1440 ELU	0.5	2	Başlangıçta ve 6-12 ay sonra
18 ve üzeri	Vaqta	50 U	0.5	2	Başlangıçta ve 6 ay sonra
16 ve üzeri	Avaxim	160 antijen ünitesi	0.5	2	Başlangıçta ve 6-12 ay sonra

\*ELU, Enzim bağlı immunessey anlamına gelir.

♣ Antijen birimleri (Her birim yaklaşık olarak 1 µ viral proteine eşittir.)

**2.12. Hepatit A Aşısının Yapılması Önerilen Risk Grupları (2,12)**

1. Askeri birlikler (gelişmiş ülkeler)
2. Gelişmiş bir ülkeden, gelişmekte olan bir ülkeye seyahat edenler
3. Çocuk bakım evlerinde kalanlar
4. Mental retarde hastaların bakıldığı merkezlerde kalanlar ve çalışanlar
5. Akut HAV'lı hastalarla aynı evde yaşayanlar ve yakın teması olanlar
6. Kronik karaciğer hastalığı bulunanlar
7. Pıhtılaşma faktörü bozukluğu olan hastalar ve sık kan transfuzyonu alan hastalar
8. Homoseksüel ve biseksüel erkekler
9. Temizlik işçileri, gıda işlerinde çalışanlar
10. Parenteral ilaç kullanım alışkanlığı olanlar
11. Sağlık personeli
12. Mahkumlar

### 3. HEPATİT B

#### 3.1. Tarihçe

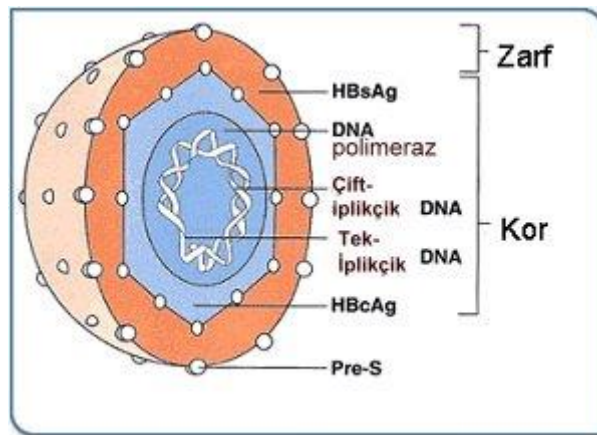
İlk kez 1963 yılında Blumberg ve arkadaşları bir Avustralya yerlisinin kanında hepatit B etkenine ait antijeni bulmuşlardır.(18) Dane ve arkadaşları Dane partikülünü 1970 yılında, 1973 yılında da Kaplan ve arkadaşları DNA polimerazı, Robinson ve arkadaşları HBV genomunun özelliklerini göstermişlerdir.(15)

#### 3.2. Hepatit B Virusunun Yapısı

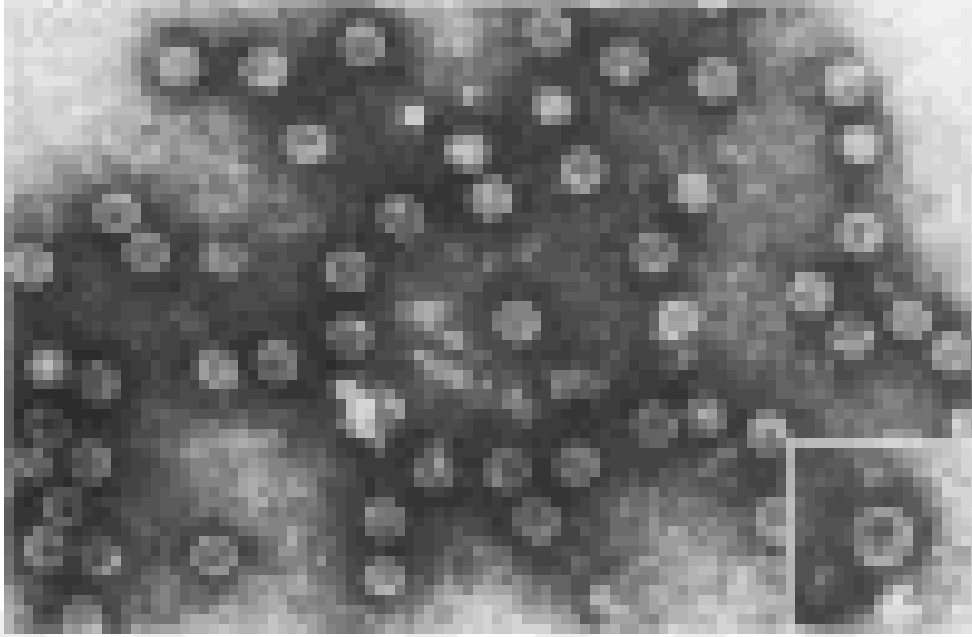
Hepatit B virüsü (HBV), Herpadnaviridia ailesinde ( Herpadna virüs tip 1 ) yer alan ve karaciğerde replike olan bir DNA virüsüdür.

HBV'nin yapısı elektron mikroskobunda incelendiğinde üç farklı partikül vardır: küresel, tübüler ve Dane partikülleri.

1. HBsAg içeren bu üç partikülden küresel partikül 22 nm çapındadır.
2. Tübüler partiküller ise 22 X 100 nm ebatlarında bir tüp şeklindedir.
3. Virion olarak da adlandırılan Dane partikülü ise 42 nm çapında, küresel yapıda olup, HBsAg yanı sıra HBcAg, HBeAg ve DNA polimeraz içerir. Virionun iç bölümünde bulunan 27 nm çapındaki nükleokapsid (internal core) içinde kısmen çift sarmallı DNA bulunur.(15)



**Resim 3: Dane Partikülü**



**Resim 4: Hepatit B Virüsü x 230 000 Büyütmede  
(Sol pencere x 350 000 Büyütme)**

### 3.3. HBV Genomu ve Replikasyonu

Bilinen hayvan virusları arasında en küçük genom HBV'ye ait olup, 3200 nükleotidden oluşan bir DNA genomundan ibarettir.(9) Genom iki DNA sarmalı içerir; bunlar uzun (L ya da negatif) ve kısa (S ya da pozitif) sarmallardır. HBV'nin genetik bilgisinin tümü negatif sarmal üzerindedir. Genom üzerinde dört farklı DNA bölgesi (open reading frame-ORF) tanımlanmıştır: PreS/S, PreC/C, X ve P. Bu genler sırasıyla kılıfı, kapsidi, X proteinini ve DNA polimerazı kodlar.

HBV'nin replikasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Hepatosit içerisinde genom viriondan ayrılır, virion DNA'sı ve nükleokapsid nükleusa geçer. Sonuçta süper kıvrımlı, tamamı çift sarmallı, çember şeklinde DNA molekülü meydana gelir. (15)

### 3.4. HBV Antijenleri

**3.4.1. Yüzey (kılıf) proteinleri; HBsAg:** Yüzey proteinlerinin başlıca iki önemli işlevi, hücreye tutunma ve bazı antijenik yapılara karşı gelişen antikörlerle infeksiyonu önlemedir. HBsAg'nin beş ayrı antijenik determinantı tanımlanmıştır. HBsAg fenotipleri farklı coğrafi dağılım gösterirler ve epidemik infeksiyonlarda değerlidirler. (19)

**3.4.2. Nükleokapsid proteinleri; HBcAg ve HBeAg:** Kor bölgesinde sentez pre-C kısmından başlarsa HBeAg'nin prekürsör molekülü, C bölgesinden başlarsa HBcAg sentezlenir. Kor proteinlerinin immünolojik özelliği fazladır ve yüksek titrede anti-HBc sentezine yol açarlar. HBcAg kanda Dane partikülleri içinde, hepatositlerde ise nükleusta bulunur. Dolaşıma salınan HBe proteinleri immün toleransın oluşumunda rol oynamaktadır. (20)

**3.4.3. DNA polimeraz:** Revers transkriptaz aktivitesine sahip olan DNA polimeraz enzimini, P geni kodlar. P geni, viral genomun  $\frac{3}{4}$ 'ünü oluşturur. (9)

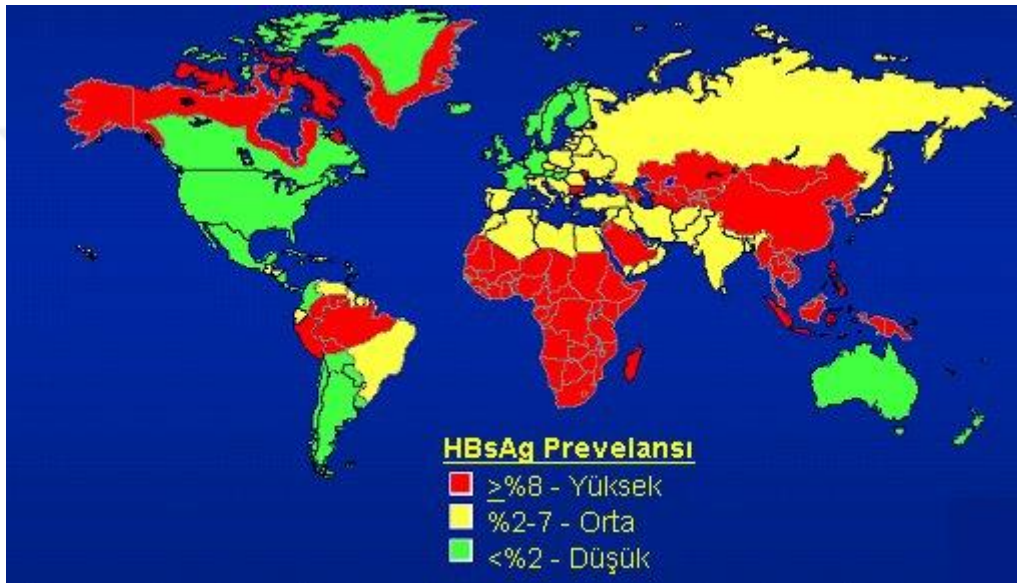
**3.4.4. X proteini; HBxAg:** X proteini, X geninin ürünü olup, karaciğerde bulunur ve replikasyonda rol oynar. Bazı araştırmacılar, anti-HBx antikörlerinin insanlarda hepatoselüler karsinomun erken tanı göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir. (19)

### 3.5. HBV Mutantları

Revers transkriptazın ilk okuma yeteneğinin zayıf olması, transkripsiyon sırasında nükleotidlerin büyük oranda yanlış yerleşimine neden olmaktadır. Böylece ortaya çıkan mutant HBV'ler, HBV suşları arasında % 12 oranında görülmektedir. Bu mutasyonların atipik serolojik tablolardan sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Rutin serolojik testlerde değişime uğramış antijeni saptamak mümkün olmayabilir ve böylece HBsAg taşıyıcısı bir kişide antijen belirlenemeyebilir. (15)

### 3.6. Epidemiyoloji

Etkin hepatit B aşısı ile insanlarda elde edilen ilk başarılı sonuçların üzerinden 20 yılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen, hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Ülkemizde genel taramalarla ortaya konan % 3.9-12.5 arasındaki HBsAg seroprevalansı değerleri ile orta derecede endemik ülke konumundadır.(21)



**Resim 5:Dünyada HBs Ag Prevalansı**

### 3.7. Bulaşma Yolları

HBV'nin dört ana bulaşma şekli vardır: perkutan (parenteral), cinsel temas, perinatal ve horizontal.

**3.7.1. Parenteral bulaşma (perkutan):** HBV'nin bulaşmasında en önemli kaynak, infekte bireylerin kanı ile plevra ve periton gibi vücut sıvılarıdır. Semen ve salyada HBV yoğunluğu, serumdan bin kez daha azdır. İdrar, dışkı, anne sütü, ter, gözyaşı, vajinal salgı, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında virüs yoğunluğu çok düşüktür. Bunlardan sadece semen ve salya

bulaşmada önemlidir. Anne HBeAg (+) değilse, anne sütü alan bebeklere, bulaşma riskinin yüksek olmadığı gösterilmiştir. Ortak enjektör kullanımı, dövme yaptırma, akupunktur, kulak deldirme, sünnet gibi işlemler ve günlük eşyaların (havlu, jilet, traş makinesi, diş fırçası ve banyo malzemeleri vb.) ortaklaşa kullanımı perkutan bulaşmaya neden olabilir. Önemi olmadığı bildirilmekle beraber kan emmiş sivrisinek ve tahta kurusu aracılığıyla da HBV bulaşabilir. HBsAg (+) bir kişinin başkasını ısırmasıyla da bulaşma olabilir.

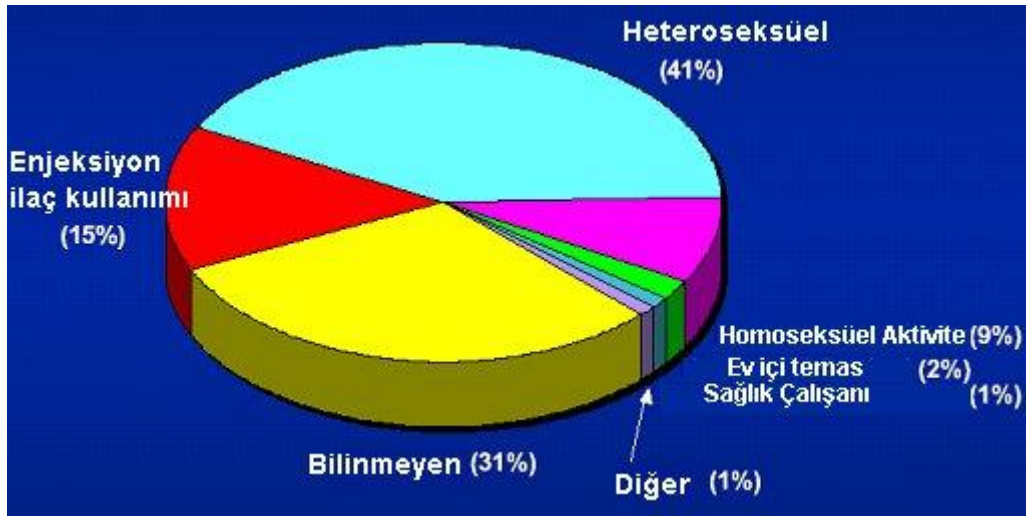
**3.7.2. Cinsel temas ile bulaşma:** Özellikle yüksek ve orta derecede endemik bölgelerde başlıca bulaşma yollarından birisidir. Homoseksüeller en riskli gruptur. Heteroseksüel yol ile bulaşma hayat kadınları ve HBV taşıyıcılarının cinsel eşlerinde tanımlanmıştır.

**3.7.3. Perinatal bulaşma:** Taşıyıcı anneden çocuğuna bulaşma, bebeğin genellikle doğum sırasında veya doğum sonrası HBV ile infekte maternal sıvılarla teması ile olmaktadır. Perinatal bulaşma HBeAg (+) HBV taşıyıcılarında daha sık görülür.

**3.7.4. Horizontal bulaşma:** Horizontal bulaşma HBV'nin parenteral, cinsel ya da perinatal temasın gösterilemediği durumlarda görülür. Özellikle endemisitesi yüksek ve orta bölgelerde etkin bulaşma yollarından birisidir. Bu bölgelerde başlıca çocukluk ve ergenlik dönemi bulaşmalarından sorumlu tutulmakta ise de hemen her yaş grubunda görülebilir. HBV'nin periferik kanda bulunan mononükleer hücrelerde replike olabilme yeteneği ve derideki hasarlar üzerinde küçük miktarlardaki kanda bulunması, horizontal bulaşmada önemlidir. Kişisel eşyaların ortak kullanımı, bulaşmış yüzeylerden infeksiyon alınması gibi yolların da horizontal bulaşmada etkin olabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. HBV, fekal-oral bulaşmaz, ancak oral mukozadaki hasarlara bağlı, ağız aracılığı ile (kan yoluyla) bulaşabilmektedir.

Ülkemizde, HBV'nin bulaşmasında dört bulaşma yolunun da etkin olduğu düşünülmektedir. Horizontal bulaşma yolunun, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşullarına bağlı olarak, ülkemizde etkin bir yol olduğunu gösterir.(15)

### 3.8. Risk Grupları (2,12)



**Resim 6: Amerika Birleşik Devletleri Akut HBV İnfeksiyonu Risk Faktörleri (CDC)**

1. Tüm infantlar
2. Adölesanlar: HBV aşıları 11-12 yaşta veya daha önce yapılmalıdır. Yalnızca yüksek riskli adölesanların değil, tüm adölesanların aşılınması için özel çaba harcanmalıdır.
3. IV yolla ilaç kullananlar
4. Son altı ay içinde, birden fazla kişi ile cinsel ilişkide bulunan veya cinsel yolla bulaşan hastalık geçirmiş olan, cinsel aktif heteroseksüel adölesan ve erişkinler
5. Cinsel olarak aktif homoseksüel veya biseksüel erkekler
6. Mesleki olarak kan, kanla kontamine vucüt sıvıları ile temas riski olan kişiler
7. Mental retarde hastalar ve bunların bakıldığı kuruluşlarda çalışan personel
8. Çocuk islahevi, cezaevi vb. kurumlarda yaşayanlar
9. Hemodializ hastaları
10. Kanama diatezi nedeniyle pıhtılaşma faktör konsantresi alanlar
11. HBV taşıyıcılarının ev halkı ve taşıyıcıların cinsel ilişki kurduğu kişiler
12. HBs Ag pozitif bir çocuğu evlat edinen aile bireyleri
13. Ülkelerarası seyahat be HBV enfeksiyon endemisitesi yüksek ve orta derecede olduğu bölgelere gidecek olanlar



### 3.9. Patogenez ve Patoloji

HBV infeksiyonları sırasında görülen patolojik olaylar, HAV ile olan değişikliklerden başlangıçta önemli bir ayrıcalık göstermemektedir. Ancak HAV ile olan infeksiyonların aksine, olguların yaklaşık %5-15'inde karaciğerdeki lezyonların tam olarak rejenerasyon olmadıkları ve bazı bölgelerde fibrozis ve bunların yanında aşırı rejenerasyona bağlı olarak nodüllerin oluştuğu görülür. Genellikle 40 yaşın üzerindeki olgularda görülen bu durum, zamanla “kronik hepatit” ve “postnekrotik siroz” oluşumuna neden olur.

HBV'ye bağlı hepatit geçiren yetişkin hastaların ortalama %10'unda hafif ve iyi huylu bir hastalık olan “persistan hepatit”in geliştiği görülmektedir. Bu hastalık anormal transaminaz bulguları ve hepatomegali ile karakterizedir. Histolojik olarak portal sahada yangı devam etmektedir fakat karaciğerin lobuler yapısında bir bozukluk yoktur, ancak hepatositler şiş ve soluk görünüm almışlardır. Bu görünüm sıklıkla asemptomatik portörlerde karşımıza çıkmaktadır, hastalığın prognozu iyidir, genellikle siroz gelişmez.

Bir bölüm hastada ise “kronik aktif hepatit” denen bir tablo gelişir. Bu tür hastalarda, yangısal değişikliklerden karaciğerin normal yapısının nekrozuna ve parankiminin tüm olarak bozulmasına kadar gidebilen bir dizi değişim oluşmaktadır. Bu hastaların %10-50'sinde aynı zamanda HBs Ag pozitifliği de saptanmaktadır. Kronik aktif hepatit sıklıkla makronoduler tipte sirozla sonuçlanmaktadır.

Pek sık görülmeyen diğer olumsuz gelişim de “fulminan veya masif hepatosellüler nekroz”dur. Bu durum sarılıkla seyreden hepatit B infeksiyonlarında %1-2 oranında karşımıza çıkmaktadır. Karaciğer hücrelerinde yaygın ve hızla gelişen bir harabiyet olmaktadır.

Viral persistans ve hepatosellüler harabiyete yol açan mekanizma henüz tam anlamıyla anlaşılmiş değildir. Olayda hangi HBV antijenlerinin immunkompetan T hücrelerince tanındığı da tam olarak bilinmemekle birlikte, HBV ile enfekte hepatositlerdeki HbcAg/HbeAg'ye yönelik sitotoksik T hücresi (Tc) yanıtının en önemli mekanizma olduğu üzerinde durulmaktadır. (9)

HBV ile Hepatosellüler Karsinoma (HSK) ilişkisini ortaya çıkaran yoğun kanıtlar epidemiyolojik ve moleküler çalışmalardan elde edilmiştir. Epidemiyolojik kanıt HSK ile HBV infeksiyon sıklığının arasında direkt bir ilişki olmasıdır. Afrika, Güneydoğu Asya, Japonya, Okyanusya gibi HBV taşıyıcılığının yüksek olduğu bölgelerde kanser insidansı da yüksektir. Moleküler çalışmalarda, HSK bulunan HBsAg pozitif hastalarda , HBV-DNA kanser hücre genomuna entegre olmuş bulunmuştur. (11)

HBsAg pozitif anneden doğan çocuklar, yüksek oranda hepatosellüler kanser riski taşımaktadırlar. Bu durumun en önemli nedenleri, yenidoğanların persistan HBV infeksiyonu geçirme olasılığının yüksek olması ve bu çocukların önlerinde kanser oluşumu için yeterli bir yaşam süresinin bulunmasıdır. HBV infeksiyonu ile HSK oluşumun arasında geçen sürenin yaklaşık 35 yıl sürdüğü bildirilmektedir. (9)

HBV infeksiyonu-HSK arasında çok sıkı ilişkiye karşın, viral hepatokarsinojenik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bu belirsizlik, tek başına HBV genomunun onkojenik diziyeye sahip olmamasından kaynaklanır. Kronik hepatit B infeksiyonunda karaciğer hücresinde nekroz, rejenerasyon, yangı ve bazen sirozla sonuçlanabilen kronik nekroinflamatuvar hastalıkta, bu olayların yıllarca sürmesi, sonunda karsinogeneze yol açabilmektedir. (9-11)

### 3.10. Klinik

HBV infeksiyonunu akut düzelen hepatitten, fulminan hepatite, inaktif taşıyıcılıktan, karaciğer sirozuna çok farklı klinik tablolara neden olabilir. Farklı klinik tablolar virüs ve konakçıya ait çeşitli faktörler tarafından belirlenir.

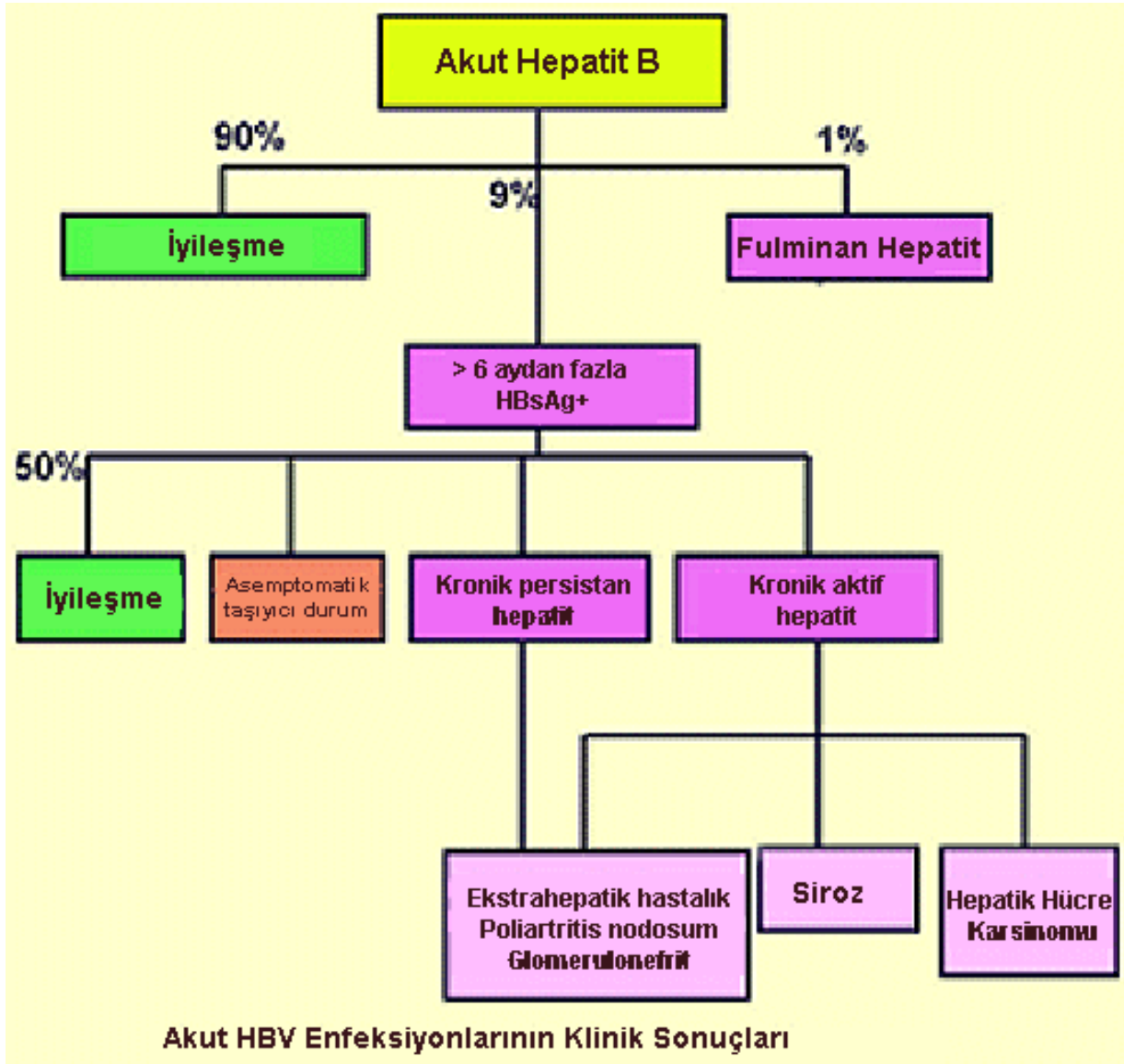
#### 3.10.1. Akut HBV infeksiyonu

Akut infeksiyonun kliniği ve seyri

- İnfeksiyonun alındığı yaşa
- Virüsün genetik yapısına
- Eşlik eden başka hepatotrop virüs infeksiyonunun varlığına
- Konakçının immun durumuna bağlıdır.

İnfeksiyonun alındığı yaş: Yenidoğan döneminde alınan infeksiyon %90 oranında kronikleşirken, 5 yaşa kadar kronikleşme oranı %25-30, erişkin çağda %5'in altında gerçekleşmektedir.

Virüsün genetik yapısı: “Precore” ve “core promoter” mutasyonlarına sahip viruslarla olan infeksiyonun fulminan seyredebileceği rapor edilmiştir. (22)



**Tablo 2: Akut HBV İnfeksiyonlarının Sonuçları**

Çoğunlukla akut HBV enfeksiyonları sinsi bir başlangıç ve ciddi bir seyir gösterir. Kuluçka dönemi 45-160 (ortalama 120) gündür. Hastalığın iki ana formu vardır:

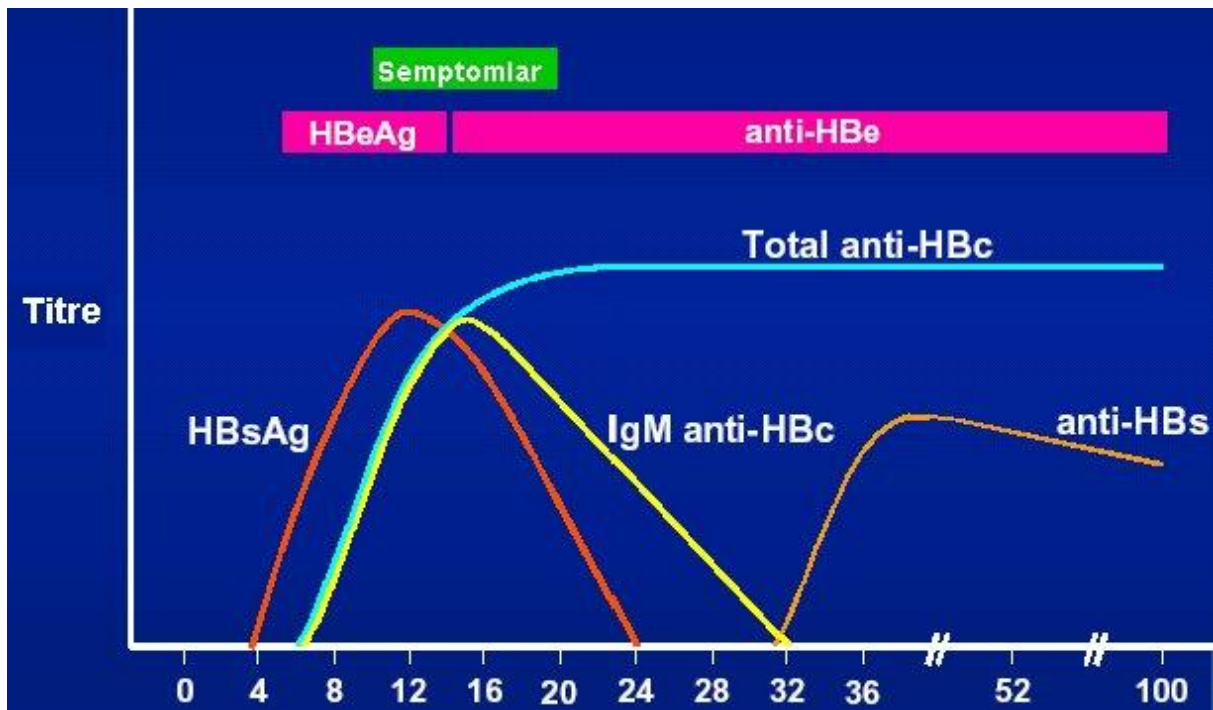
- **Asemptomatik: Anikterik form:** Akut HBV vakalarının %65'i anikterik form şeklinde seyreder. İkter dışında, klinik ve laboratuvar bulguları ikterli hepatite benzer. HBV enfeksiyonunun anikterik formu, daha çok çocuklarda görülmekle beraber, bütün yaşlarda görülebilir. Deneyimler anikterik HBV enfeksiyonunun daha yüksek oranlarda kronikleştiğini göstermektedir.

- **Semptomatik: İkterik form:** HBV infeksiyonunun prodrom dönemi 1-2 haftadır. Bu dönemde ateş, baş ağrısı, halsizlik, çabuk yorulma, grip benzeri tablo, eklem ağrıları, ürtiker gibi özgün olmayan belirtiler görülür. Sarılığın ortaya çıkışıyla bu belirtiler geriler ve kaybolur. Sarılıktan bir kaç gün önce idrar rengi koyulaşır. Bu dönemi ikterik dönem izler. Sarılıkla beraber iştahsızlık, yorgunluk, bulantı, kusma, kaşıntı, ishal ve karın ağrıları tabloya eklenir ve bunlar bir kaç gün içinde kaybolur. Vakaların çoğunda hepatomegali, % 20 kadarında da splenomegali vardır. İkterik dönem genellikle 2-4 hafta devam eder. Post ikterik dönemde sarılık geriler, karaciğer normal büyüklüğüne döner, hastanın iştahı düzelir. Bu dönem genellikle 1-2 hafta sürer. Klinik, biyokimyasal ve histopatolojik tam iyileşme 6 ayda olur. HBV infeksiyonun kesin olarak sonlandığını söyleyebilmek için, HBsAg'nin ve PCR yöntemiyle HBV DNA'nın kaybolduğunun gösterilebilmesi gereklidir. Bu nedenle klinik iyileşme gösteren hastaların ortalama üç ay ara ile serolojik izlenmeleri uygundur.(15)

Akut hepatitin başlamasından sonra ilk birkaç gün içinde veya ilk 4 hafta içinde karaciğer yetmezliği gelişmesi “fulminan” seyri gösterir. Akut HBV infeksiyonlarında % 1-2 oranında görülen bu formda hastalarda hızla karaciğer yetersizliği ve ensefalopati gelişir. İnatçı kusma, fetör hepatikus, "flapping" tremor, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve tam koma görülür. Hastalarda ateş yüksektir, karaciğer matitesi küçülür ve kanama eğilimi başlar. Protrombin zamanı uzar. (15-23) Fulminan hepatitte survi yaş ile ters orantılı olarak saptanmıştır. Prognoz kötüdür ve her türlü tıbbi desteğe rağmen mortalite %75'e ulaşmaktadır. (24)

### 3.10.2. Akut HBV İnfeksiyonlarında Laboratuvar Bulguları

HBsAg akut HBV infeksiyonunda ilk saptanan serolojik belirteçtir. Radyoimmunoassay (RIA) ile HBV ile parenteral temastan 6-30 gün sonra, oral temastan 56-60 gün sonra saptanır. Akut hepatit B infeksiyonlu hastaların çoğunda HBs Ag inkubasyon periodunun son dönemi ve hastalığın preikterik safhası boyunca kanda bulunur. İkter görüldükten kısa bir süre sonra antijen saptanmayabilir. HBs Ag akut hepatitlerde 2-6 ay içerisinde kaybolur. Yaklaşık 50 günlük bir inkubasyon döneminden sonra serum ALT düzeyi yükselir, birkaç hafta boyunca artmaya devam eder. ALT ve AST genellikle normal serum düzeylerinin 10-100 katı artar. Aminotferaz düzeyilerindeki maksimum yükselmeden 1-8 gün sonra serum bilirubin düzeylerindeki maksimum artış görülür. HBeAg, genellikle HbsAg'nin görülmesinden birkaç gün veya birkaç hafta sonra saptanır. Akut HBV replikasyon göstergesidir. HBcAg serumda bulunmaz. HBeAg, HbsAg'den daha önce serumdan kaybolur. Akut infeksiyonun erken döneminde serumda HBV DNA saptanabilir, bu dönemde aktif HBV replikasyonunun en iyi göstergesidir.



Tablo 3: Akut HBV İnfeksiyonunda Serolojik Seyir

HBcAg'ye karşı ilk oluşan Ig M subtipindeki antikor HBs Ag'nin serumda saptanmasından kısa süre sonra , hepatitin başlamasından yaklaşık 1 hafta veya daha sonra görülür, akut infeksiyonla ilişkilidir. Bu antikorlar 4-8 ay içerisinde kaybolur. HBc Ag'e karşı oluşan Ig G tipi antikorlar (anti HBc Ig G) yıllarca, hatta birkaç dekat devam eder.

Anti HBe, anti HBc'den daha geç serumda saptanır. En son saptanan anti HBs'dir. HBs Ag kaybolduktan iki hafta- iki ay sonra anti HBs oluşur.

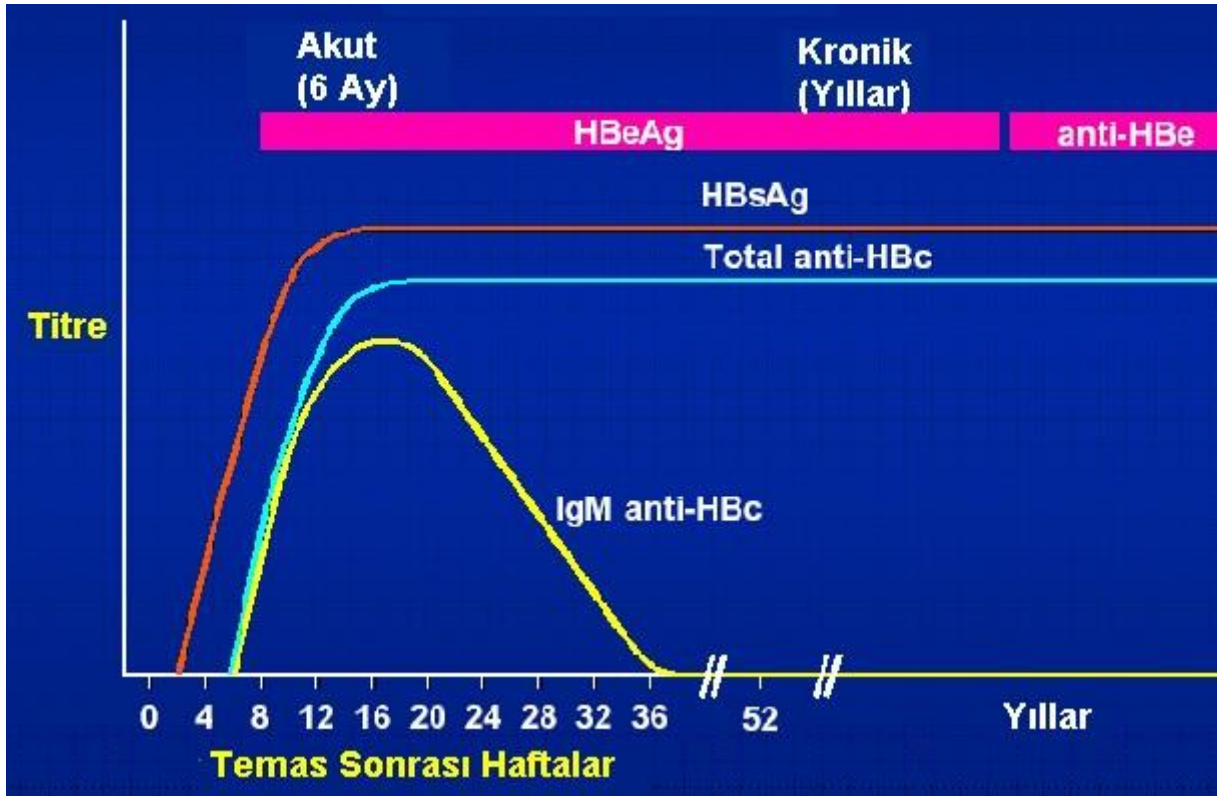
Neonatal hepatit B infeksiyonunun bulguları, genellikle doğumda yoktur ancak bebek iki haftalık- beş aylık olduğunda saptanır. (23)

### **3.10.3. Kronik HBV İnfeksiyonu**

Çocuk yaş grubunda da HBs Ag'nin serumda 6 aydan fazla kaldığı durumlarda kronikleşme söz konusudur. İki formu vardır:

- **Kronik HBV Taşıyıcılığı:**Hastaların çoğunda karaciğer enzimleri normal, semptom yok, karaciğer histolojisi normal veya normale yakındır. Bu "sağlıklı" taşıyıcılar virüse immunolojik toleransa sahip görünürler, prognozları da çok iyidir. Olguların bir kısmında HBs Ag pozitifliği kendiliğinden düzelir. Perinatal dönemde HBV ile infekte olan bebeklerde ( HbeAg pozitif annelerin bebeklerinde ) kronik HBV infeksiyon riski % 70-90'dır.
- **Kronik Karaciğer Hastalığı:**Kronik HBV infeksiyonu gelişen çocukların %25'e kadar ulaşan bir bölümü erişkin döneme ulaştıklarında kronik karaciğer hastalığı (kronik aktif hepatit veya siroz) nedeniyle ölecektir.

Hepatit B ile ilişkili hepatoselüler karsinomlar tipik olarak infeksiyondan 25-30 yıl sonra oluşur. (23)



**Tablo 4: Kronik HBV İnfeksiyonunda Serolojik Seyir**

### 3.11. Hepatit B Virusuna Bağlı Ekstrahepatik Tablolar

HBV'ye bağlı ekstrahepatik tablolar, immün kompleks tip III şeklinde doku hasarı yaparlar. Cilt, eklemler, küçük arter ve arterioller, böbrek glomerülleri etkilenebilir.

HBV'ye bağlı başlıca ekstrahepatik tablolar serum hastalığına benzer tablo, poliarteritis nodosa, glomerülonefrit (membranöz ve membranoproliferatif), kriyoglobulinemi, papüler akrodermatit (Gianotti-Crosti sendromu) ve polimiyalji romatikadır. (15,23,25)

### 3.12. Prognoz ve Komplikasyonlar

B tipi hepatitin % 85-90'ı şifa ile sonlanır. Ölüm oranı % 1 civarındadır. Kronik hepatit ve kronik asemptomatik taşıyıcılık oranı % 10'dur. Hepatitin seyrini yaş, virüs tipi, immünolojik cevap etkiler. Sütçocuklarında, büyük çocuklar ve erişkinlerden daha fazla oranda,



kronikleşmektedir. Akut HBV infeksiyonunun başlıca komplikasyonları post hepatit sendromu, HBsAg taşıyıcılığı ve kronik hepatit gelişimidir.

### 3.13. Tedavi

Akut B hepatitinin, HAV infeksiyonu gibi spesifik tedavisi yoktur. Destekleyici tedavi hastalara verilir.

Fulminan hepatitte solunum, dolaşım desteği, elektrolit sıvı dengesi, kanama kontrolü sağlanmalıdır. Portal dolaşımdaki nitrojeni azaltmak için oral laktuloz veya neomisin verilebilir.

Kronik HBV infeksiyonlarının tedavisinde amaç; HBV'nin replikasyonunu baskılamak ve HBV'yi tümüyle organizmadan temizlemektir. Tedavide:

- İmmunostimulanlar
- İmmunosupresifler
- İnterferonlar
- Antiviral ilaçlar kullanılmaktadır.

İmmunostimulanlar , antiviral etki göstermediklerinden, immunsupresifler viral replikasyonu arttırdıklarından uygulamaları sınırlı kalmıştır. Hem bağışıklık sisitemini uyaran, hem de virüs replikasyonunu baskılayan interferonlar (IFN) günümüzde en ümit veren tedavi şeklidir. En iyi çalışılmış IFN alfa (INF- $\alpha$ ) olup, plasma kökenli ve rekombinan formları mevcuttur. IFN tedavisinde amaç, viral replikasyon belirteçlerinin yok edilmesi, bulaştırıcılığın azaltılması, ALT'nin normal sınırlara düşürülmesi, karaciğer infalmasyonunun azaltılması ve hastalığın ilerleme hızının azaltılarak siroz ve HSK gelişiminin önlenmesidir. Çocuklarda önerilen doz 3-5 milyon ünite/m<sup>2</sup> haftada 3 gün, derialtı, 6 ay süre ile uygulanır. Yanıt, serumda HBV DNA ve HBe Ag'nin kaybolması , serum ALT düzeylerinin normale dönmesi

ile değerlendirilir. Tedavi bitiminden 6 ay sonra bu durumun devam etmesi kalıcı yanıt olarak değerlendirilir. (24-26)

Son çalışmalarda, kronik HBV tedavisinde nükleozid analogları, lamivudin, famsiklovir ve misoprostol'ün tedavide ümit verici olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer transplantasyonu: Kronik hepatit B hastalarında transplantasyon indikasyonu diğer etkenlere bağlı son dönem karaciğer hastalarınıninki ile aynıdır. Transplantasyon sonrası HBsAg rekürrens oranları transplantasyon öncesinde HBeAg ve HBV DNA pozitif olanlarda % 83, HBeAg negatif ve HBV DNA pozitif olanlarda % 63 ve her ikisinin de negatif olduğu vakalarda % 58 olarak bildirilmiştir. Transplantasyon sonrası ortalama bir yıllık yaşamın % 50-60 olduğu bildirilmektedir. (15)

### **3.14. Korunma**

Ekonomik olarak çok pahalıya malolan, buna rağmen kısıtlı etkinliği olan tedavi yöntemleri karşısında, gelişmiş ülkelerin birleştiği nokta, HBV'nin önlenmesi için kitlesel korunma yapılmasıdır. HBV enfeksiyonundan korunmanın temel öğeleri temastan önce aktif bağışıklama, bulaşma yollarına karşı önlem alma, temas sonrası profilaksi yapılmasıdır.

#### **3.14.1. Aktif Bağışıklama: Aşı**

Temas öncesi aktif bağışıklamada hepatit B aşısı, tüm yenidoğan ve sütçocuklarına, daha önce aşılanmamış çocuk ve adolesanlara, yüksek risk grubunda olan erişkinlere önerilir. Çocuklarda ve adolesanlarda aşılama öncesi bağışıklık durumunu gösteren testler yapılması için endikasyon yoktur. Risk grubundaki kişilere, aşı yapılmasını geciktirmemesi ve engellememesi kaydıyla, enfeksiyon geçirilip geçirilmediğine yönelik testler yapılması düşünülebilir. (12)

Temas öncesi profilakside çok sayıda değişik aşı şemaları vardır. 0-1-6, 0-2-6, 0-2-4, 0-2-9, 0-1-2-12 aylarda gibi. Çocuklarda ve risk grubu olmayanlarda yapılan üç doz yapılan aşılar da birinci ve ikinci doz arası en az bir ay, ikinci ve üçüncü doz arası en az 4 ay süre önerilir. Genellikle temas sonrası profilakside ve risk gruplarında 0-1-2-12 ay şeması, erken antikor yanıtı oluşturduğu için tercih edilmektedir. (27)

Günümüzde kullanılan hepatit B aşıları başlıca üç kaynaktan üretilmektedir:

- İnaktif plazma aşıları: Kronik taşıyıcıların plazmalarından, infeksiyöz olmayan HBsAg partiküllerinin, ısı ve kimyasal maddeler ile inaktivasyonu ile elde edilmiştir.
- Rekombinant organizmadan elde edilen aşılar: Rekombinant maya organizmasından elde edilen aşılar, *Sacharomyces cerevisiae* genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilir. Ülkemizde "S antijeni" Engerix B®, Hepavax-Gene®, Euvax B® 'de bulunmaktadır.
- Rekombinant hücrelerden elde edilen aşılar: Rekombinant hücrelerden (Chinese hamster ovary) elde edilen aşılar HBsAg (% 95) içerir. Ülkemizde "S + pre-S antijeni" içeren aşılar (Genhevac B®, H-B-Vax II®) mevcuttur. Daha fazla immünojenik olmaları nedeniyle "S + pre-S antijeni" içeren aşılar, "S antijen" içeren aşılarla cevap vermeyen bireylerde kullanılmak üzere üretilmiştir. (15-28)

Aşılar çeşitli inaktivasyon basamaklarından geçer ve yüksek düzeyde saflaştırılır. Daha sonra aşıya adjuvan olarak alüminyum fosfat veya alüminyum hidroksit eklenir ve aşı tiomerosal ile korunur. (3)

"S antijeni" içeren rekombinant aşılar da pediatrik doz, 11 yaşın üstünde 20 µg /1.0 µL HBsAg içeren tam doz, 11 yaşın altında 10 µg/0.5 mL HBsAg yarım doz, önerilir. "S + preS antijeni" içeren aşılar 20 µg /0.5 mL HBsAg içerir ve her yaşta tam doz yapılır. (15)

Hemodiyaliz yapılan erişkin hastalarda daha yüksek ya da daha fazla sayıda doz uygulanarak, ya da bunların her ikisi birden gerçekleştirilerek aşılama yapılması gerekebilir. Aralarında HIV serolojisi pozitif kişilerin de yer aldığı, bağışıklık sistemi bozuk olanlarda da fazladan ya da yüksek dozlara gereksinim olabilmektedir. Ancak, bu hastalarda daha yüksek aşı dozlarının yanıtının ne olduğu konusunda, erişkinlerde veri kısıtlıdır, çocuklarda hiç veri yoktur.

Doğumda 2 kg'ın altında olan ve HBs Ag negatif annelerin doğurduğu preterm bebekler, hastaneden taburcu etme zamanı geldiğinde 2 kg ve üzerindeyse, aşı taburcu etmeden uygulanmalı ya da yanıtı arttırma amacıyla aşılama, diğer aşılarda uygulandığı, 2 aylık olana dek ertelenmelidir. (12) HBs Ag pozitif annelerden doğan küçük prematüre bebeklerin (doğum ağırlıkları <2000 gr) HBV'ye yanıtları azdır. Bu nedenle yenidoğan döneminde yapılan aşı yapılmamış kabul edilerek, üç doz daha aşı yapılması uygun olur. Genhevac B®, Hepavax-Gene® tiomerosal içermediklerinden prematürelere tercih edilmelidir. (29)

Ruhsatlı hepatit B aşılarının hastalığa duyarlı durumdaki çocuklar ve erişkinlerdeki HBV enfeksiyonuna ve klinik hepatit B'ye karşı koruyuculuğu % 90-95'tir. Yapılan uzun süreli çalışmalar, belleğin 12 yıl ve üzerindeki sürelerde bozulmadığı, anti-HBs titresinin çok düşük ya da saptanamaz düzeylere indiğinde bile kronik HBV enfeksiyonuna karşı koruduğu bildirilmiştir.

Günümüzde bağışıklık durumu normal olan çocuklara ve erişkinlere rutin şekilde rapel dozlarının yapılması önerilmemektedir. Hemodiyaliz hastaları için yıllık anti-HBs testleri ile karar verilmelidir. anti-HBs konsantrasyonu 10 mIU/mL'nin altına düştüğünde rapel uygulanır. (12)

### 3.14.2. Pasif Bağışıklama: Hepatit B immunoglobulini

Hepatit B İmmunoglobulini (HBİG), plazmasında yüksek titrelerde anti-HBs olduğu ve HIV, Hepatit C virüsü taşımadıkları bilinen hiperimmün vericilerden hazırlanır. Standart immunoglobulinde anti-HBs titreleri çok düşük olduğundan, etkene maruz kalınmasından sonra HBV profilaksisinde etkili değildir. (12) HBs Ag pozitif anneden doğan bebeklere uygunlanan HBIG, ikinci ayda yapılan DBT (difteri-boğmaca-tetanoz) ve poliomyelit aşlarına cevabı da bozmamaktadır. (29)

### 3.14.3.HBV İnfeksiyonunu Önlemede Karşılaşma Sonrası Profilaksi

**Tablo 5 :Perinatal Bulaşmanın Önlenmesi için Hepatit B İmmunoprofilaksi Programı Tavsiyesi**

Aşı Dozu ve HBIG	Yaş
HBs Ag Pozitif Olduğu Bilinen Annenin Bebeği	
İlk Aşı	Doğumda (12 saat içinde)
HBIG *	Doğumda (12 saat içinde)
İkinci Aşı	1-2 ay
Üçüncü Aşı	6 ay
HBs Ag için Taranmamış Annenin Bebeği	
İlk Aşı	Doğumda (12 saat içinde)
HBİG *	Anne HBs Ag pozitifse, olabildiğince çabuk (Doğumdan sonra 1 haftayı geçmemek üzere)
İkinci Aşı	1-2 ay
Üçüncü Aşı	6 ay (Anne HBs Ag negatifse, 3. Doz 6-18 aylıkken yapılmalıdır.)

\*Aşı yerinden farklı bir yerden IM yolla HBİG 0.5 mL uygulanır. (12)

HBs Ag pozitif anneden doğan bebeklere, perkutan veya mukozal yol ile HBs Ag pozitif kanla teması, HBs Ag pozitif kişiyle cinsel teması olanlara veya bakımı ile ilgilenen kişinin akut hepatit B enfeksiyonu geçirdiği tesbit edilen 12 aydan küçük bebeklere, temas sonrası hepatit B proflaksisi verilmesi gerekir. (30)

**Tablo 6: Hepatit B Virüs Enfeksiyonu için Maruz Kalma Sonrası Immunoproflaksi (12)**

Maruz Kalma Tipi	İmmunoproflaksi
Deri veya mukozalarla kana maruz kalma	Bağışıklama ± HBIG
Aynı evde yaşayan HBs Ag pozitif kişi	Bağışıklama
Aynı evde yaşayan akut vaka ve hasta kanına maruz kalma	Bağışıklama ± HBIG
Perinatal	Bağışıklama ± HBIG
Cinsel temas, eşte akut enfeksiyon	Bağışıklama ± HBIG
Cinsel temas, eşte kronik enfeksiyon	Bağışıklama

## 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 4.1. Çalışma Düzeni ve Örneklem:

Çalışmamızı Milli Eğitim Bakanlığına bağlı biri devlet, diğeri özel iki ilköğretim okulunun öğrencileri arasında yaptık. Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu (**Okul 1**) Bakırköy bölgesi düşük ve orta sosyoekonomik düzeydeki öğrencilerin, Taş Kolej (**Okul 2**) ise yıllık ücreti yaklaşık 7500 USD (Amerikan Doları) olan yüksek sosyoekonomik düzeydeki öğrencilerin devam ettiği bir okuldu. Taramaları yapabilmek için İl Milli Eğitim Müdürlüğünden ve İl Sağlık Müdürlüğünden gerekli izinler alındı.

Bu okullardaki tüm velilere taramamızın amacını belirten, içinde çocuklarının Hepatit A ve Hepatit B aşılarının yapıp yapılmadığını sorgulayan soruları içeren anketi (**Ek 1**) gönderdik. Taramaya katılmayı kabul etmeyen velilerin çocukları taramadan çıkarıldı.

Nisan-Haziran 2002 tarihleri arasında Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim okulunda 7-15 yaş arası 284 öğrenciyi, Nisan- Haziran 2003 tarihleri arasında Özel Taş Kolejinden 7-15 yaş arası 262 öğrenciyi taramamıza dahil ettik.

Daha sonra her okulda taramaya katılmayı kabul eden çocukların velilerine , Hepatit A ve Hepatit B açısından toplumsal bilinçlendirmeyi amaçlayan, taramanın amacını ve bu hastalıkları anlatan sunumumuzu gerçekleştirdik. Sonuçlar ailelere kapalı zarflar ile gönderildi. Zarflar gönderildikten sonra da, sonuçları aileler ile paylaşmak ve sorularını cevaplamak üzere yeniden toplantılar düzenlendi.

#### **4.2.Kan Örnekleri ve Ölçüm:**

Çocuklardan aseptik koşullarda, Özel Taş Kolej’de okulun revirinde, Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim okulunda, müdür yardımcısının odasında bir bölümü kan alma işine ayırarak, venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı Laboratuvarında, BioRat anti-HAV Ig G (Pasteur), BioRat HBs Ag (Pasteur), BioRat anti-HBs (Pasteur) kitleri kullanılarak değerlendirildi.

#### **4.3.İstatistiksel Analiz**

Mikrobiyolojik sonuçlar ve anketlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Kürsünde değerlendirildi. Ki kare (  $\chi^2$  ) ve Fisher’s Exact analiz testleri kullanıldı.

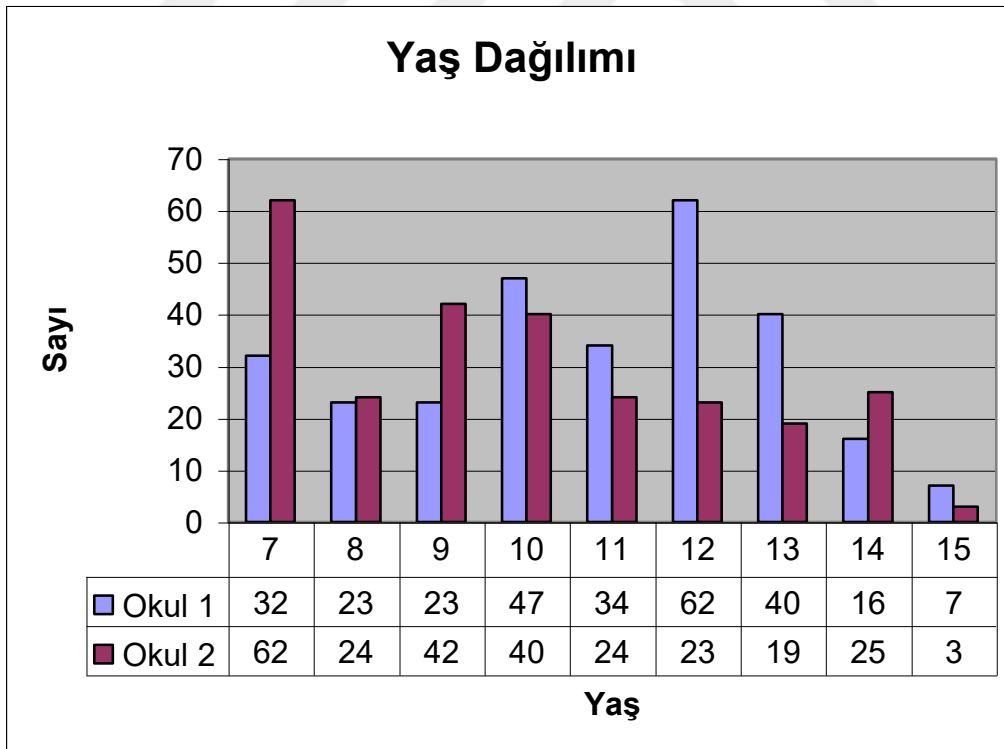


## 5. SONUÇLAR

Çalışmamıza toplam **546** çocuk katıldı. Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim okulundan (**Okul 1**) 284 çocuk, 125 erkek ( % 44), 159 kız ( % 56); Taş Kolejden (**Okul 2**) 262 çocuk, 121 erkek ( % 46,2), 141 kız ( % 53,8) çalışmada yer aldı. İki okul arasında cinsiyet açısından fark yoktu. (p=0.61)

Her iki okul da, ilköğretim okulu olduğundan 7-15 yaş arasında öğrenciler çalışmamıza katıldılar. Sınıflardan eşit sayıda öğrenci seçmediğimizden, yaş gruplarındaki öğrenci sayıları taramaya katılan sınıfların mevcudu ile ilişkiliydi. Bu yüzden her yaş grubunu ayrı ayrı değerlendirmeyi uygun gördük. Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim okulunda yaş ortalaması 10,74 (SD  $\pm$  2,158) yaş, Taş Kolejin yaş ortalaması 9.87 (SD  $\pm$  2,360) yaş olarak bulundu.

**Tablo 7: Yaş Dağılımı Tablosu**

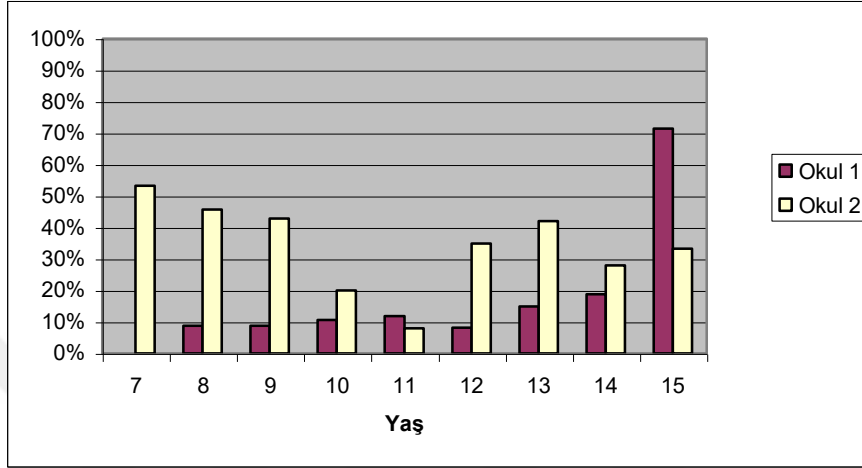


**Okul 1: Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu**

**Okul 2: Özel Taş Kolej**

Anti-HAV Ig G pozitifliği Okul 1’de % 11,3 (32/284), Okul 2’de % 36,6 (96/262) oranında bulundu. İki okul arasında anlamlı fark bulundu.(  $p < 0.05$ ) Tüm grupta anti-HAV Ig G prevalansı % 23,4 (128/546) saptandı.

**Tablo 8: Yaşa Göre anti HAV Ig G tablosu**

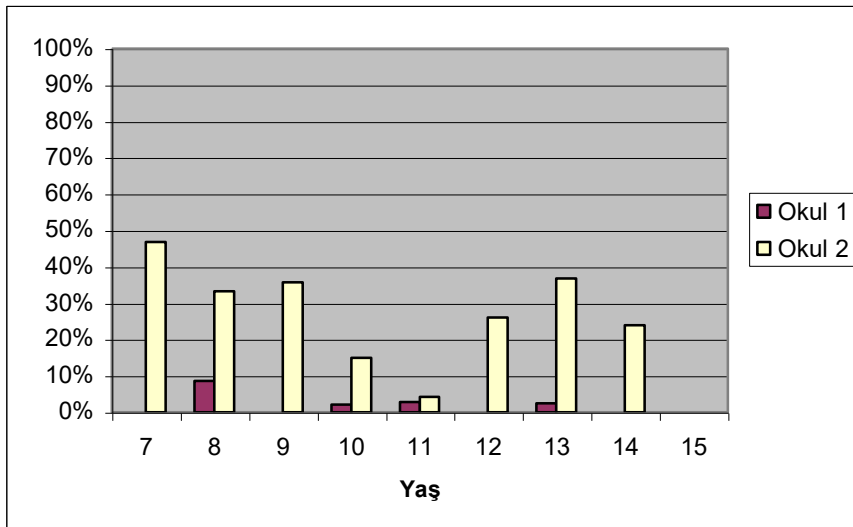


**Okul 1: Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu**

**Okul 2: Özel Taş Koleji**

Hepatit A aşısı uygulanma sıklığı ise Okul 1’de % 1,8 (5/284), okul 2’de % 29,8 (78/262) olarak bulundu. İki okul arasında Hepatit A aşısının uygulanmasında anlamlı fark mevcuttu. ( $p < 0.05$ )

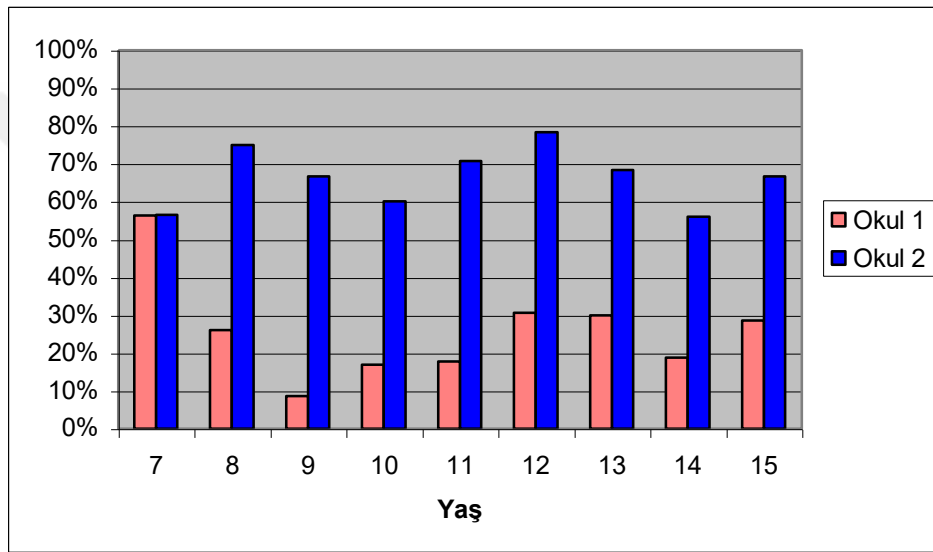
**Tablo 9: Yaşa Göre Hepatit A Aşısı Uygulanma Sıklığı**



HBs Ag pozitifliğine sadece Okul 1'de, bir öğrencide rastlanıldı. Prevalans okulda % 0,4 (1/284), çalışmaya katılan tüm çocuklar arasında % 0,2 (1/546) olarak bulundu. İki okul arasında anlamlı fark bulunmadı. ( $p = 1,00$ )

Anti-HBs pozitifliği Okul 1'de % 26,8 (76/284), Okul 2'de % 64,5 (169/262) olarak saptandı. İki okul arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ( $p < 0,05$ )

**Tablo 10: Yaşa göre Anti HBs pozitifliği**

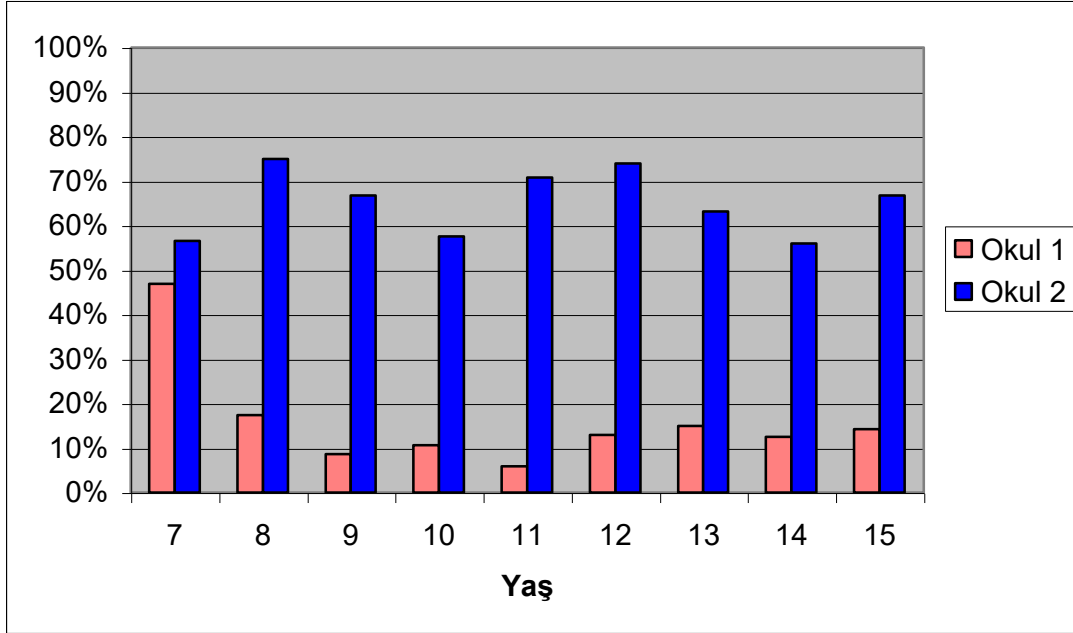


**Okul 1: Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu**

**Okul 2: Özel Taş Koleji**

Hepatit B aşısı uygulanma sıklığı ise Okul 1’de % 15,8 (45/284), okul 2’de ise % 63,4 (166/262) olarak bulundu. İki okul arasında Hepatit B aşısının uygulanmasında anlamlı fark mevcuttu. ( $p < 0,05$ )

**Tablo 11: Yaşa Göre Hepatit B Aşısı Uygulanma Sıklığı**



**Okul 1: Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu**

**Okul 2: Özel Taş Kolej**

## 6. TARTIŞMA

Çalışmamızda İstanbul Bakırköy ilçesinde yer alan, sosyoekonomik düzeyi farklı iki okulda (Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu (**Okul 1**), Taş Kolej (**Okul 2**)) 7-15 yaş arasında **546** öğrencide anti-HAV Ig G, HBs Ag, anti-HBs düzeyleri araştırıldı.

Hepatit A enfeksiyonu sıklık ve görülme yaşı açısından ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile yakından ilgilidir. Asemptomatik enfeksiyonun sık görülmesi ve hastalık bildiriminin yetersiz olması nedeniyle, ülkemizde Hepatit A enfeksiyonunun prevalansı konusunda gerçek veriler elde edilememektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, Türkiye’de yılda ortalama 15-25 bin dolaylarında hepatit A olgusu bildirimi yapılmaktadır. Ancak bu sayının, bunun en az 10 katı (200 000’in üzerinde) olduğu tahmin edilmektedir.(31)

**Tablo 12:Türkiye’de Hepatit A Virüs Seroprevalansı**

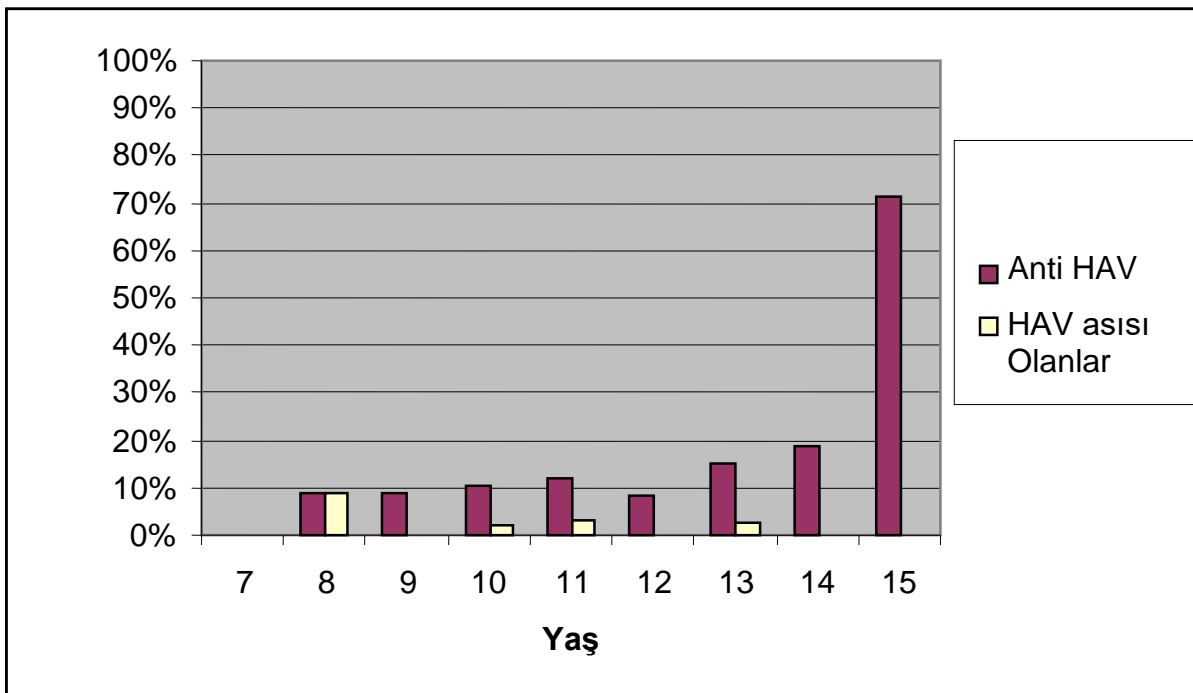
Araştırmacılar	Yıl	Yöre	Sayı	Yaş Aralığı	Anti HAV pozitifliği %
Turfan ve Arıkan <sup>(32)</sup>	1987	Diyarbakır	99	0-20	96,6
Babacan ve ark <sup>(33)</sup>	1990	İstanbul	118	0-15	47,5
Akbulut <sup>(34)</sup>	1993	Elazığ	841	0-18	72,5
Taşyaran <sup>(35)</sup>	1994	Erzurum	180	3-14	33,3
Akbak <sup>(36)</sup>	1996	Ankara	286 248	7-10 11-15	47,2 69,8
Yapıcıoğlu ve ark <sup>(37)</sup>	1998	Adana	711	2-5 6-11 12-16	28,8 49,8 68
Erdoğan ve ark <sup>(38)</sup>	2000	Edirne	645	2-5 6-10 11-14 15-19	4,4 25 37,3 43,2
Sıdal ve ark <sup>(39)</sup>	2001	İstanbul	909	6 ay- 15 yaş	29
Bu çalışma	2004	İstanbul	546	7-15	23,4

Türk Ulusal Çalışma Takımının 2002 yılında, 9 büyük ilde toplam 4800 kişi üzerinde yaptığı çalışmaya göre , Türk çocukların % 50'sinin 10 yaşına gelene kadar HAV seropozitifliği kazandığı belirtilmiştir. Hepatit A insidansının bölgesel farklılık gösterdiğine de dikkat çekmiş, batı illerimizde insidansın daha düşük olduğu belirtilmiştir. (40)

Yıllar içerisinde ekonomik düzeyin gelişmesiyle, altyapısı ve artırılmış şebeke suyu olmayan yerlerden, şehirlere olan göçlerle de , aynı ülkede , farklılıklar gözlenebilir. Çocukluk çağında yapılan çalışmalarda, anti HAV oranları, Tablo 12'de belirtilmiştir. Çocukluk çağında yapılan bu çalışmalarda HAV Ig G pozitiflik oranlarında son on yılda ülkemizde düşüş görülmektedir. İstanbul'da Babacan ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışmada hepatit A seropozitivitesi %47,5 , Sıdal ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada seropozitivite %29 olarak saptanmıştır. (33,39) Bizim çalışmamızda, tüm grupta HAV seropozitivitesi % 23.4 olarak bulundu.

Okul 1'de Hepatit A'nın, klasik, yaşla artan seropozitifliğine rastlandı. Dikkat çekici bir nokta, 7 yaşındaki öğrencilerin anti-HAV Ig G pozitifliği % 0 olmasıydı. İstanbul'un altyapı sorunlarının çözülmesi, temiz içme suyu kaynaklarının kullanılması, toplumun temizlik alışkanlıklarının düzelmesinin bu sonuçta etkili olduğunu düşünmekteyiz. Son yıllarda HAV enfeksiyonunun endemik görünümünün değiştiği ve tüm dünyada önceki yıllara göre daha ileri yaşlara kaydığı bildirilmektedir. Türkiye'de de böyle bir değişimin olduğu düşünülmektedir. (41) Daha çok çocukluk çağında görülen enfeksiyonun, erişkinlere özgü bir enfeksiyona dönüşme olasılığını gündeme getirmektedir.

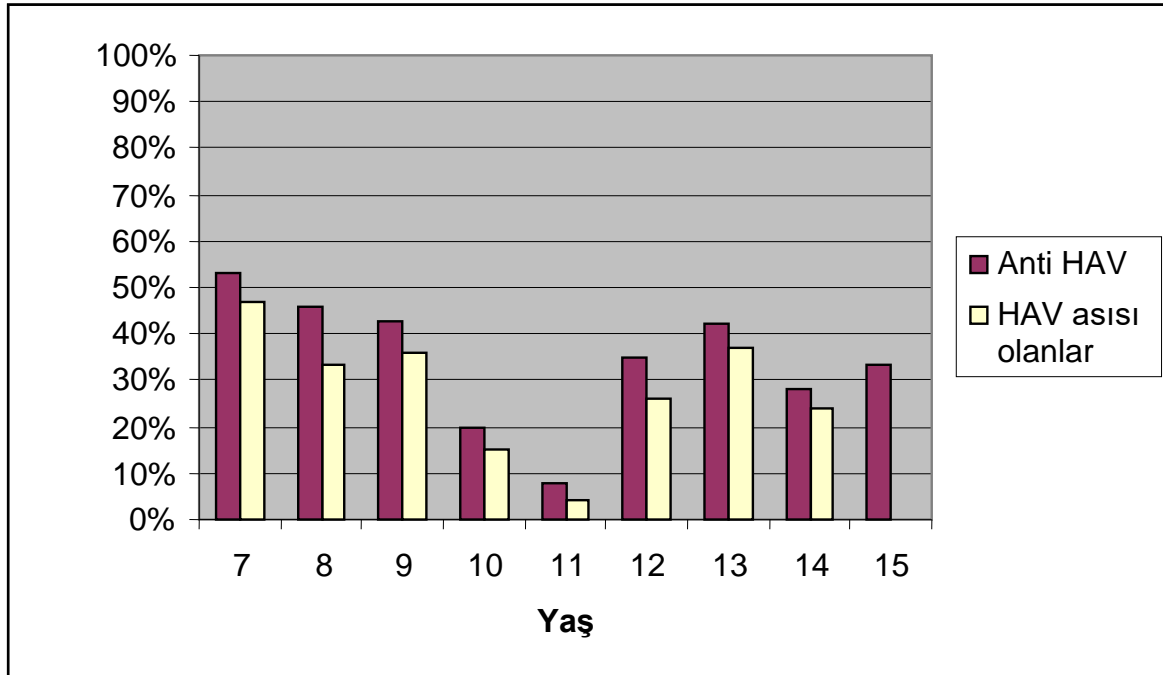
Çalışmamızda okul 1’de 10 yaşına gelen çocukların sadece % 7,2’si (9/125) HAV seropozitivitesi kazanmışlardı. Ayrıca 15 yaş grubunda çok az çocuk (n=7) yer aldığı için, bu grubu göz ardı edersek, seropozitivite 14 yaşında % 9,7’ye (27/277) ulaşıyordu. Akbak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 7-10 yaş arası çocuklarda HAV seropozitivitesi %47,2 iken , 11-15 yaş arası çocuklarda % 69,8’e yükseldiği gösterilmiştir. (36) Erdoğan ve arkadaşlarının 2000 yılında , Edirne’de yaptığı çalışmada 6-10 yaş arası çocuklarda anti-HAV pozitifliği %25’den, 11-14 yaş arasında %37,3’e yükseldiği görülmüştür. (38)



**Tablo 13: Okul 1’de Yaşlara göre Anti HAV Ig G seropozitifliği ve HAV aşısı uygulanma sıklığı**

Okul 2’de anti HAV Ig G seropozitifliği % 36,6 bulundu. Bu seropozitiflik ailelerin çocuklarına Hepatit A aşısı yaptırması veya çocukların bu enfeksiyonu asemptomatik olarak geçirmesi sonucu kazanılmıştı. Bu okulda HAV seropozitivitesinde aşılama oranının çok

etkili olduğu görüldü. Klasik , yaşla artan seropozitivite yerine, tamamen aşılama oranına bağlı anti HAV Ig G pozitifliğine rastlandı. ( Tablo 14)



**Tablo 14: Okul 2’de Yaşlara göre Anti HAV Ig G seropozitifliği ve HAV aşısı uygulanma sıklığı**

D. Çolak ve arkadaşlarının Antalya yöresinde, 338 çocukta yaptığı araştırmada, okul öncesi çocuklarda HAV seropozitifliğinin %19,9’dan, okul çağında % 43,9’a çıktığı, bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. (42) F. Özkınay ve arkadaşlarının İzmir’de farklı yaş gruplarında hepatit A prevalansı ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, 1-18 yaş arasındaki 928 kişilik grupta prevalansı % 29,1 bulmuşlardır. Aşılama; prevalansın okul çağında 3 katına çıktığına dikkati çekerek, okula başlanmasından önce yapılmasını önermişlerdir. (43) M. Hacımustafaoğlu ve arkadaşlarının Bursa’da 0-15 yaş arası 375 çocukta yaptıkları araştırmada hepatit A prevalansının 6 yaş



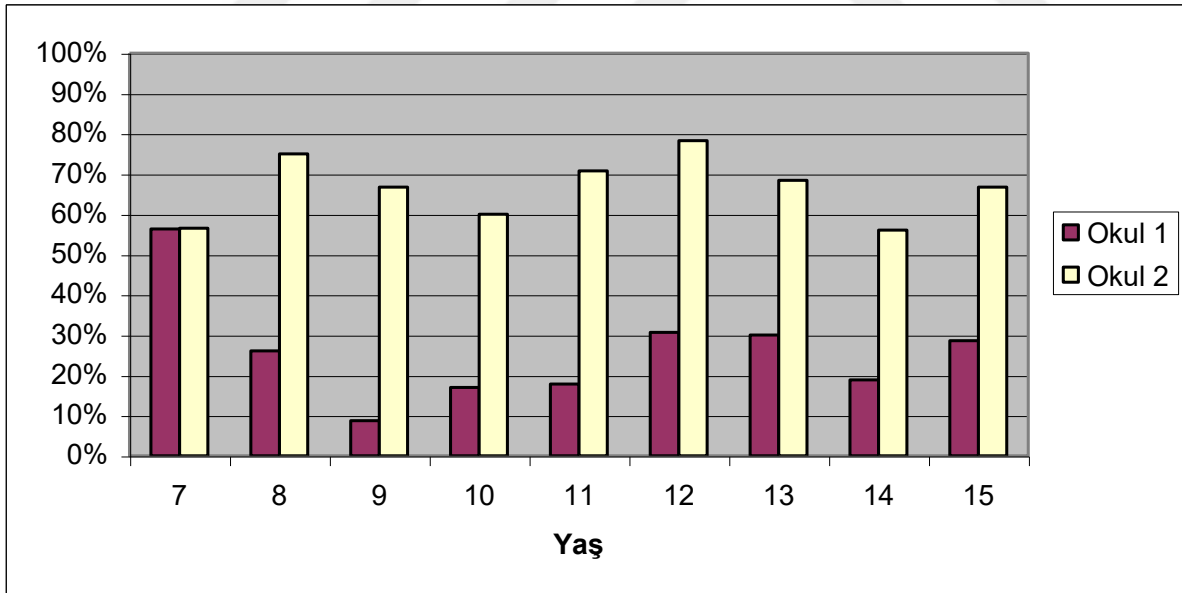
sonrasında her yıl % 5 serolojik olarak yeni infeksiyon saptandı. Buna göre 18 ay ile 6 yaş arasında aşı uygulanmasının uygun olacağı kanaatine varılmıştır. (44)

Biz de iki okulun seropozitivitesini değerlendirdiğimizde, 14 yaşına gelen çocuklarda seropozitivitenin % 22,7 (122/536) olduğuna dikkati çekerek, altyapı problemi olmayan, temiz şebeke suyu kullanan, orta-yüksek sosyoekonomik düzeyde yaşayan çocukların ilkokula başlamadan önce aşılmasını önermekteyiz. Ayrıca her bölgenin epidemiyolojik durumu göze alınarak, aşılama gereksinimleri tartışılmalıdır.

Çalışmamızda ayrıca hepatit B seroprevalansı araştırması da gerçekleştirildi. Son 15 yıl içinde ülkemizde çocukluk çağında B hepatiti sıklığını araştıran çalışmalar gözden geçirildiğinde bölgesel olarak ve zaman içinde çocuklarda HBV infeksiyonu sıklığı açısından bazı farklılıklar gözlemlendiği dikkati çeker. İstanbul'da 1990 yılında 3290 akut viral hepatitli çocuğun içinde olguların % 24'ünden HBV sorumlu bulunmuştur. Aynı bölgede sağlıklı çocuklarda yürütülen daha sonraki çalışmalarda 0-15 yaş arasında HBs Ag sıklığı % 2.7 olarak saptanmıştır. (21) Kuru ve arkadaşlarının 1993 yılında Bakırköy SSK Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesinde 6 ay- 60 yaş arasında 801 hastada HBV infeksiyonlarının yaşa bağlı seroprevalansı araştırılmıştır. HBs Ag 8-10 yaş arasında % 14.8, 11-15 yaş aranda % 9.6 pozitif bulunurken, anti-HBs sırasıyla % 4.9, % 13,4 oranında pozitif bulunmuştur.(45) Ege Bölgesinde İzmir'de 21559 kişiden oluşan geniş bir çalışma grubunda 0-15 yaş arası çocukların % 1.2'sinin HBs Ag pozitif ve bütünde % 5.5'inin HBV ile temashlı olduğu ortaya konmuştur. Eskişehir 7-18 yaş arası % 0.48'lik HBs Ag pozitifliği ile ülkemizde çocukluk çağında HBV infeksiyonu sıklığının en düşük olduğu bölge gibi gözükmektedir. (21) Biz de çalışmamızda Hbs Ag pozitifliğini % 0.2 olarak bulduk. Tarama yaptığımız okulların orta-yüksek ekonomik düzeyde olması, hastalığın endemik olmadığı bir bölge olması nedeniyle bu

sonucu elde ettiğimizi söyleyebiliriz. Sadece okul 1’de, 11 yaşında bir öğrencide HBs Ag pozitifliği saptadık. Öğrencinin velisi ile görüştüğümüzde, ailede kimsede HBs Ag pozitifliği olmadığını, hiç kan ve kan ürünleri almadığı, öğrencinin diş tedavisi gördüğünü, sünnet olduğunu belirttiler.

Çetinkaya ve arkadaşlarının 1995 yılında Samsun’da, 1 ay- 16 yaş arası 1316 çocukta yaptığı taramada, HBs Ag seropozitivitesi %3,2 , anti HBs %13,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya katılan hiçbir çocuk aşılanmamış, yani HBV enfeksiyonuna karşı hastalığı geçirerek bağışıklık kazanmışlardı.(46) Çalışmamızda anti HBs pozitifliği tüm grupta % 44,9 olarak saptandı. 7 ve 15 yaş hariç, diğer tüm yaşlarda okul 1 ile okul 2 arasında anti HBs seropozitifliğinde ve ailelerin doldurduğu anketlere göre hepatit B aşısı uygulanma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ( $p < 0,05$ )

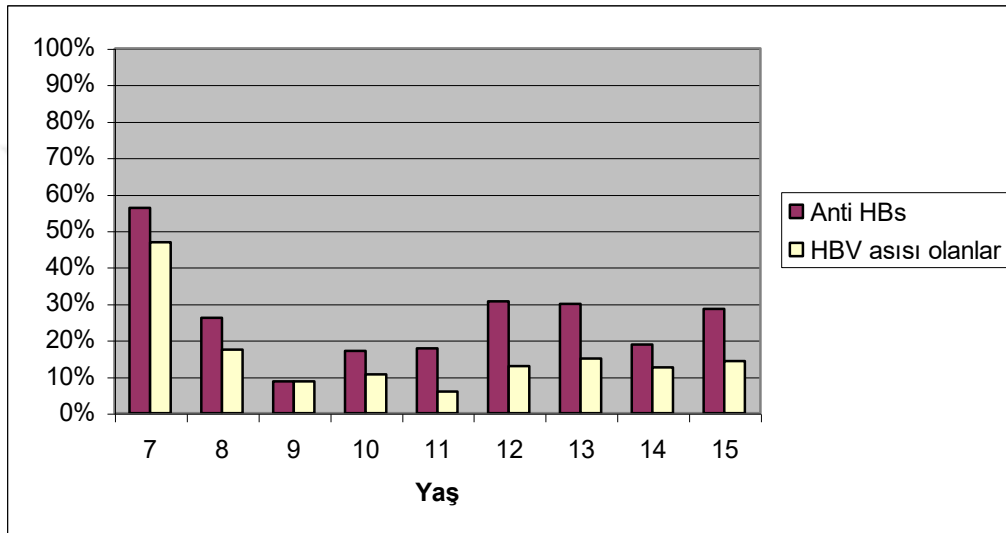


**Tablo 10 : Yaşa göre Anti HBs pozitifliği**

**Okul 1: Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu**

**Okul 2: Özel Taş Koleji**

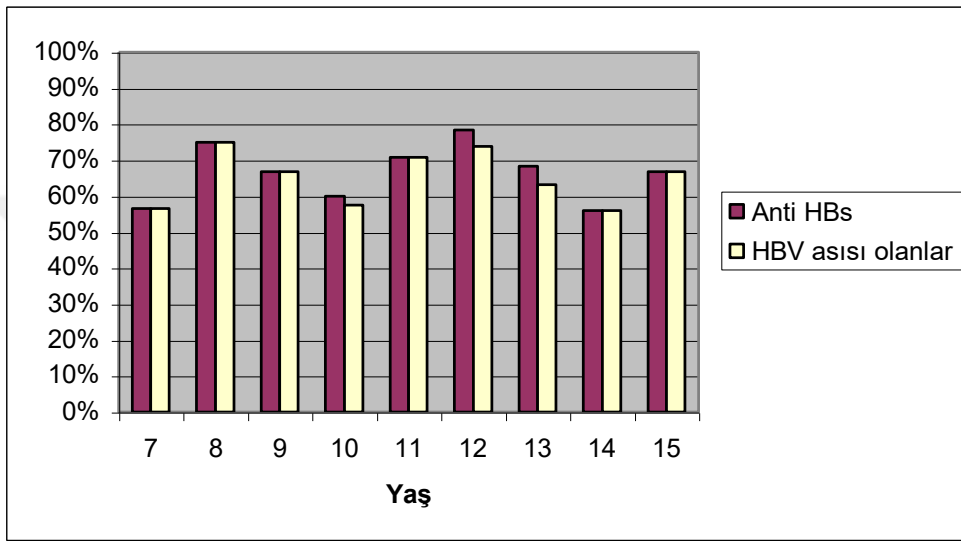
Hepatit B aşısının 1998'den beri rutin yenidoğanlara uygulandığını düşünürsek, çalışmamıza katılan hiçbir çocuğun bu uygulamadan faydalanmadığını biliyoruz. Yedi yaş grubundaki velilerin, zaman içinde artan toplumsal bilinçlenme ile çocuklarını aşılattığını düşünüyoruz. 15 yaş grubunda her iki okulda toplam 10 çocuk bulunuyordu. Bunlardan 3 tanesinde anti HBs seropozitifliğine rastlandı. Okul 1'de anti-HBs seropozitifliği % 26.8 olarak bulundu.



**Tablo 15:Okul 1'de yaşlara göre Anti HBs pozitifliği ve Hepatit B aşısı uygulanma yüzdeleri**

Sıdal ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada anti-HBc Ig G değerlendirerek, çocukların HBV enfeksiyonu geçirerek seropozitivite kazanma oranları araştırılmıştır. 6 ay- 15 yaş arası 909 çocukta anti-HBc Ig G %15,9 oranında pozitif olarak bulunmuştur. (39) Biz çalışmamızda HBs Ag ve anti-HBs araştırdık. Anti-HBc Ig G araştırılmadığından seropozitivitenin HBV enfeksiyonu geçirilerek veya aşılama sonrası kazanılıp kazanılmadığı konusuna açıklık getiremedik. Ancak velilerin doldurduğu anketlerden HBV aşısı ile aşılama oranlarını tesbit ettik.

Okul 2'nin velilerinin sosyoekonomik düzeyinin yüksek olması, düzenli doktor kontrolü şansına sahip olmaları, sağlam çocuk muayenelerinde o zamanlar rutin olarak uygulanmayan, ailelerce 3 doz satın alınması gereken bu aşının daha sonra uygulanması yüksek aşılama oranını açıklamaktadır. Anti-HBs seropozitifliği % 64.5 bulundu. Tüm yaşlarda seropozitivitenin % 50'den fazla olduğu görüldü.



**Tablo 16 : Okul 2'de yaşlara göre Anti HBs pozitifliği ve Hepatit B aşısı uygulanma yüzdeleri**

1996-97 yıllarında Çukurova ve yöresinde çocukluk çağında akut hepatitlerin %35.8 gibi önemli bir oranının HBV'ye bağlı olduğunu göstermiş; 0-15 yaş arası sağlıklı çocuklarda HBs Ag pozitifliğinin % 8'e vardığını ortaya koymuştur. Bu veriler ışığında, ülkemizde HBV infeksiyon sıklığının doğuya doğru gidildikçe artmakta olup, orta endemisiteden , yüksek endemisiteye doğru geçildiğini saptamak yerinde olacaktır. (21)

Rutin aşılama programı ile, her yenidoğanın Hepatit B'ye karşı aşılama ile HBV infeksiyonlarının azalacağını ümit etmekteyiz.

## ÖZET

Aşı ile önlenbilir hastalıklar olan hepatit A ve hepatit B'nin , sosyoekonomik düzeye bağlı olarak değişen seroprevalansını aynı yaş, farklı gelir seviyesindeki topluluklar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda İstanbul Bakırköy ilçesinde yer alan, sosyoekonomik düzeyi farklı iki okulda (Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulu (**Okul 1**), Taş Kolej (**Okul 2**)) 7-15 yaş arasında 546 öğrencide anti-HAV Ig G, HBs Ag, anti-HBs düzeyleri araştırıldı. Okul 1'den 284 çocuk; 125 erkek (% 44), 159 kız (% 56); Okul 2'den 262 çocuk; 121 erkek (% 46,2), 141 kız (% 53,8) çalışmada yer aldı.

Anti-HAV Ig G pozitifliği Okul 1'de % 11,3 , Okul 2'de % 36,6 oranında bulundu. İki okul arasında anlamlı fark bulundu. Tüm grupta anti-HAV Ig G prevalansı % 23,4 saptandı. Hepatit A aşısı uygulanma sıklığı ise Okul 1'de % 1,8 , okul 2'de % 29,8 ile iki okul arasında anlamlı fark mevcuttu. Biz de iki okulun seropozitivitesini değerlendirdiğimizde, 14 yaşına gelen çocuklarda seropozitivitenin % 22,7 olduğuna dikkati çekerek, altyapı problemi olmayan, temiz şebeke suyu kullanan, orta-yüksek sosyoekonomik düzeyde yaşayan çocukların ilkokula başlamadan önce aşılmasını önermekteyiz.

HBs Ag pozitifliğine sadece Okul 1'de, bir öğrencide rastlanıldı. Prevalans okulda % 0,4, çalışmaya katılan tüm çocuklar arasında % 0,2 olarak bulundu. İki okul arasında anlamlı fark bulunmadı. Anti-HBs pozitifliği Okul 1'de % 26,8, Okul 2'de % 64,5 olarak saptandı. İki okul arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Hepatit B aşısı uygulanma sıklığı ise Okul 1'de % 15,8 , okul 2'de ise % 63,4 olarak bulundu. İki okul arasında Hepatit B aşısının uygulanmasında anlamlı fark mevcuttu. Okul 2'nin velilerinin sosyoekonomik düzeyinin yüksek olması, daha yüksek aşılama oranını ve buna bağlı Anti-HBs pozitifliğini açıklamaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1.Çakaloğlu Y., Ökten A.Hepatit B Uzlaşma Metinleri. Türkiye ve Dünyada HBV Proflaksisi. Selim Badur. s:147-164
- 2.Wright R, Millward –Sadler:Acute Viral Hepatitis.Liver and Biliary Disease, 2<sup>nd</sup> Edition, London Bailliere Tindall:677,1985
- 3.Ceyhan M. Hepatit A Aşısı. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19 (2-3):219-225
- 4.Plotkin, Orenstein. Aşılar Bölüm 10 Hepatit B Aşısı
- 5.Poyraz E. Genel ve Özel Tıbbi Viroloji. Cumhuriyet Üni.Yayımları No:71:198-202. Sivas. 1998
- 6.Fishman L, Jonas M1V1, Lavine J E. Update on viral hepatitis in children. Pediatr Clin North Am 1996; 43: 57-74.
- 7.WHO, Report of the regional director to the regional committee for the western pacific, Chapter 19, Hepatitis
- 8.Chamberland M.E, Alter H.J, Busch M.P et. Al. Emerginig Infectious Disease in Blood Safety.CDC Vol.7 No:3 Supplement Jun 2001
- 9.Serter D, Virüs, Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları, Hepatit Virusları ve Viral Hepatitler, Bölüm 12,1997;175-206
- 10.Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Mikrobiyoloji 2000.Hepatit Virüsler. 1998;336-347
- 11.Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology.5<sup>th</sup> edition. 1992.Türkçesi 1994.Nobel Tıp Kitabevi. Karaciğer ve Safra Yolları , 530-567
- 12.Red Book 2000, Report of The Committee on Infectious Diseases 25<sup>th</sup> edition.p:280-309
13. NNDSS,CDC www.cdc.gov. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention.
- 14.Katz S, Gershon A, Hotez P, Krugman's Infectious Disease of Children.10<sup>th</sup> ed. Viral Hepatitis:A,B,C,D and Newer Hepatitis Agents.P:157-188

- 15.Örmeci A.R, Özeren G, İstanbullu B.Çocuklarda Hepatit B İnfeksiyonu. Çocuk Dergisi 1 :225-232, 2001
- 16.Kanra G, Ceyhan M, Cengiz A.B. Pasif İmmünizasyon Katkı Pediatri Dergisi 1998;19 (2-3):380-414
17. Aventis Pasteur Vademecum 2003, s:7-8
- 18.Blumberg B.S, Alter H.J, Vismich S. 1965 .A New Antigen in Leukemia Sera. JAMA Vol. 191,pp.541-546
- 19.Bertoletti A, Southwood S, Chestnut R. et.al. Molecular features of the hepatitis B virus nucleocapsid T-cell epitope. Hepatology 1997; 26:1027-1034
20. Aiba N, McGarvey MJ, Waters J, et al. The precore sequence of Hepatitis B virüs is required for nuclear localization of the core protein. Hepatology 1997; 26: 1311-7.
21. Çakaloğlu Y., Ökten A.Hepatit B Uzlaşma Metinleri. Çocuklarda HBV enfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Doğal Seyri. Özlem Durmaz. Süoğlu. s:111-120
- 22.Çakaloğlu Y., Ökten A.Hepatit B Uzlaşma Metinleri. HBV enfeksiyonu Doğal Seyri. Ulus Salih Akarca s:65-75
- 23.Kanra G, Cengiz A.B. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Dergisi 1998;19 (6):594-609
- 24.Çullu F. Çocukluk Çağında B Hepatiti Tabii Seyri, Tedavisi. XXXVI. Türk Pediatri Kongresi, 29 Mayıs-2 Haziran 2000, İstanbul. Kongre Kitabı s:150-152
- 25.Kurugöl Z, Özkinay F, Vardar F ve ark. Gianotti-Crosti sendromu :Hepatit B ile birlikte görülen dört vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001;44:71-75
- 26.Gürkan F,Koçak N. Kronik Hepatit B:Klinik Laboratuvar Bulguları ve Tedavi. Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19 (6);610-619.
27. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B Vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 438-45.

- 28.Çavuşlu S, Birinci I, Öncül O et. al. The comparison of different recombinant hepatitis-vaccines. The Internet Journal of Infectious Diseases, 2003.Vol.2 Number 2.
- 29.Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Prematürelerin Aşılması. S:132-133
- 30.Kanra G, Kara A. Hepatit B Aşılı Katkı Pediatri Dergisi 1998;19 (2-3): 205-218
- 31.Kurugöl Z. Hepatit A Enfeksiyonu:Değişen HAV Epidemiyolojisi. III: Ulusal Çocuk Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitapçığı, s:71-74
32. Turfan M, Arıkan E. Değişik gruplardaki anti HAV oranları. Dicle Üniversitesi Dergisi 1987;1: 99-111
- 33.Babacan F, Söyletir G, Eskiürk A. A tipi akut viral hepatitin yaşa ve mevsime göre dağılımı;Anti HAV Ig G prevalansı.Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 1990;20:131-135
- 34.Ertop N. Çocukluk çağında hepatit A seroprevalansı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2000.
- 35.Taşyaran M.A, Akdağ R, Akyüz M. ve ark. Erzurum bölgesi çocuklarda fekal-oral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. Klinik Dergisi 1994;7:74-78
- 36.Akbak M. Çocukluk Yaş grubunda hepatit A,B,C,D seroprevalansı, risk faktörleri, bulaşma yolları ve HBV seropozitif çocuklarda aile taraması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi,1996
- 37.Yapıcıoğlu H, Alhan E, Yıldızdaş D ve ark.Prevalence of hepatitis A in children and adolescents in Adana, Turkey. Indian Pediatr. 2002 Oct;39 (10) :936-41
- 38.Erdoğan M,S, Orkun M. Edirne’de çocukluk çağında hepatit A virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi. V. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 9-11 Kasım 2000, Ankara. Kongre Kitabı, S:174
- 39.Sidal M, Ünüvar E, Oğuz F ve ark. Age specific sero-epidemiology of hepatitis A, B and E infections among children in Istanbul, Turkey. Eur J Epidemiol.2001;17 (2) :141-4



- 40.Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalance in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparision with surveys in Turkey. Turish Journal of Pediatrics.2002 Jul-Sep;44 (3) :204-10.
- 41.Harmancı K, Yılmaz G, Gürakan B. Ankara’da Sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin 2-6 yaş grubu çocuklarında Hepatit A Seroprevalansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002;45:318-321
- 42.Çolak D, Ögünç D, Günseren F ve arkadaşları.Seroprevalence of antibodies to Hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. Acta Microbiol Immunol Hung.2002;49 (1):93-7
- 43.Özkinay F, Kurugöl Z, Koturoğlu G ve arkadaşları. İzmir’de farklı yaş gruplarında hepatit A prevalansı ve sosyo-ekonomik faktörlerle ilişkisi. II. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 26-29 Ekim 2001,Adana.
- 44.Hacımustafaoğlu M.,Sadıkoğlu G.,Özakın C. ve arkadaşları. Bursa Devlet Hastanesi Bülteni, 15(2):147-151, 1999
- 45.Kuru Ü, Şenli S, Türel L ve ark. Age-specific seroprevalence of Hepatitis B virus infection. Turkish Journal of Pediatrics 1995;37:331-338
- 46.Çetinkaya F, Gürses N, Öztürk F.Hepatitis seroprevalence among children in a Turkish hospital. J Hosp Infect. 1995 Mar; 29 (3): 217-9

**EK-1****ANKET**

1. Öğrencinin Adı-Soyadı:
2. Sınıfı:
3. Öğrencinin doğum tarihi ve yeri:
4. Babanın eğitim durumu ve mesleği:
5. Annenin eğitim durumu ve mesleği:
6. Ne kadar zamandır İstanbul'da yaşıyorsunuz?
7. İçme suyu olarak ne kullanıyorsunuz?
  - Şehir şebeke suyu
  - Su istasyonlarına satılan sular
  - Kuyu suyu
  - Diğer belirtiniz:
8. Çocuğunuz sarılık geçirdi mi? Ne zaman? Sarılığın tipi belirlendi mi?
9. Kardeşlerinde sarılık öyküsü var mı?
10. Çocuğunuz Hepatit B'ye karşı aşılandı mı?
  - Evet Kaç kez : Kaç yaşında:
  - Hayır
11. Çocuğunuz Hepatit A'ya karşı aşılandı mı?
  - Evet Kaç kez : Kaç yaşında:
  - Hayır
12. Aşıdan sonra aşının tutup tutmadığını kan testi ile kontrol edildi mi?